

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/147586>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

1013

**Bijdrage tot de studie
van het
Primaire Galblaascarcinoom**

door

Joannes Nicolaas Landsman

BIJDRAGE TOT DE STUDIE VAN HET
PRIMAIRE GALBLAASCARCINOOM

Ondanks Joke

Bijdrage tot de studie van het primaire Galblaascarcinoom

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor in de geneeskunde
aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen, op gezag van de
rector magnificus Prof. Mr. F. J. F. M. Duynstee volgens besluit
van het college van dekanen in het openbaar te verdedigen
op donderdag 13 december 1973 des namiddags te 4 uur

door

JOANNES NICOLAAS LANDSMAN

geboren te Amsterdam

21 december 1925

1973

Drukkerij ELVÉ Amsterdam

BIJDRAGE TOT DE STUDIE VAN HET
PRIMAIRE GALBLAASCARCINOOM

Inhoud

VOORWOORD

Hoofdstuk I. INLEIDING

- probleemstelling
- onderzoek

Hoofdstuk II. OVER HET PRIMAIRE GALBLAASCARCINOOM IN HET ALGEMEEN

- a. anamnese
- b. onderzoek
- c. histologie
- d. aetiologie
- e. therapie

Hoofdstuk III. OVER HET VÓÓRKOMEN VAN HET PRIMAIRE GALBLAASCARCINOOM (The Incidence)

Hoofdstuk IV. OVER DE PATHOGENESE VAN HET PRIMAIRE GALBLAASCARCINOOM

Hoofdstuk V. OVER DE PREVENTIE VAN HET PRIMAIRE GALBLAASCARCINOOM

- a. cholecystectomie bij poliepen en papilloom
- b. cholecystectomie bij een chronisch ontstekingsproces

Hoofdstuk VI. SAMENVATTING EN APPENDIX: classificatie volgens het T.N.M.-systeem

LITERATUURLIJST

De gegevens voor deze studie werden uit de volgende bronnen verkregen:

In het St. Canisius Ziekenhuis te Nijmegen werden de ziektegeschiedenissen van patienten met galblaaspathologie verkregen uit de chirurgische afdeling (Dr. J. H. J. M. Pernet en W. M. Fokke) en de afdeling interne ziekten (Dr. J. H. J. Enneking). De eerste administratieve verwerking werd verricht door verpleegkundigen van de chirurgische afdeling.

De foto's en verslagen van het röntgenonderzoek van de galblaas werden ter beschikking gesteld door Dr. H. F. Semmelink (röntgenoloog), terwijl laboranten en administratieve medewerkers van deze afdeling de eerste administratieve bewerking verrichtten.

De obductieverslagen en microscopische praeparaten werden ter beschikking gesteld door de afdeling pathologische anatomie (Dr. J. G. Plette).

Dr. P. M. Arkenbout, patholoog-anatoom uit hetzelfde ziekenhuis, begeleidde deze studie waar het om strikt histologische problemen ging en beoordeelde de microscopische praeparaten, die moeilijkheden bij interpretatie van het verslag opleverden.

Voor de chirurgische afdeling van het Sint Radboudziekenhuis stelde Prof. Dr. J. Moeys de gegevens ter beschikking.

De gegevens voor de studie van het vroege stadium van het primaire galblaascarcinoom werden verkregen van de hieronder volgende ziekenhuizen in Nederland, waarbij eerst de patholoog-anatoom wordt vermeld, daarna de chirurg.

— Amsterdam

Burgerziekenhuis	Prof. Dr. J. F. Hampe	E. A. G. H. de Gier
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis	J. A. van der Haar	Dr. P. R. J. Pinxter

— Amersfoort

Ziekenhuis De Lichtenberg	Dr. J. T. F. Sluiter	G. H. Sterringa
---------------------------	----------------------	-----------------

— Delft

St. Hippolytus Ziekenhuis	Dr. W. H. Minder	G. A. A. Olthuis
---------------------------	------------------	------------------

— Ermelo

Ziekenhuis „Salem”	Dr. J. T. F. Sluiter	E. M. Thomas J. Wijngaarden
--------------------	----------------------	--------------------------------

— Den Haag

Joannes de Deo (Westeinde)

Dr. W. H. Minder

J. E. P. M. Regout

Nebo-Ziekenhuis

Dr. W. H. Minder

K. Oosterhuis

— Heerlen

„De Wever" Ziekenhuis

Dr. H. v. d. Zalm

Dr. F. Buytendijk

— Hilversum

R.K. Ziekenverpleging

H. C. M. van der Schoot

Dr. C. M. Grasveld

— Rotterdam

Bergwegziekenhuis

Prof. Dr. H. E. Schornagel

Dr. M. W. van Weel

St. Franciscus Gasthuis

Prof. Dr. H. E. Schornagel

Prof. Dr. W. M. Schmidt

Zuiderziekenhuis

Prof. Dr. H. E. Schornagel

Prof. Dr. P. J. Kooremans

— Tilburg

St. Elisabeth Ziekenhuis

Dr. J. den Hartog

Dr. C. C. S. M. Wijffels

— Utrecht

Diakonessen Ziekenhuis

Prof. Dr. R. Vossenaar

J. H. Lichtenbeldt

St. Antonius Ziekenhuis

Prof. Dr. R. Vossenaar

A. E. L. M. S. Schaepkens
van Riepst

— Bilthoven

Berg en Bosch

Prof. Dr. R. Vossenaar

Dr. P. J. J. van Ginneken

— Venlo

St. Joseph Ziekenhuis

Dr. Th. Botman

H. Platteel

Tenslotte werden het verslag van deze studie en vele daarmee verbonden administratieve en coördinerende werkzaamheden verzorgd door de medisch secretaresse R. Gruson, terwijl de directie van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis deze hulp ter beschikking stelde.

INLEIDING

In many ways it seems hardly worthwhile to offer a paper on such a surgically hopeless condition.
R. J. Booher 1949.

De aanleiding om toch een onderzoek naar deze carcinoomlocalisatie te verrichten was de volgende ziektegeschiedenis.

In het jaar 1961 kwam op de chirurgische afdeling een patient voor cholecystectomie op indicatie van een cholelithiasis met typische klachten. De galblaas werd op de gebruikelijke wijze verwijderd en voor histologisch onderzoek naar het pathologisch-anatomisch laboratorium gezonden. De uitslag was: adenocarcinoom in de fundus van de galblaas met infiltratie van het proces tot aan de serosa. Op de ductus cysticus een lymphklier met metastatisch carcinoom. Tot op de dag van publicatie van dit onderzoek, ruim 12 jaar later, verkeert de patient in goede gezondheid.

Het leek zinvol om een groter aantal ziektegeschiedenissen van patienten met vroege stadia van deze carcinoomlocalisatie te verzamelen om een beter inzicht in dit lijden te verkrijgen.

Nu zoveel meer mensen deel hebben aan intensieve gezondheidszorg, het operatierisico voor de cholecystectomie bij de overigens gezonde galsteendrager praktisch geheel is vervallen en steeds meer chirurgen alle uitgenomen galblazen ter beoordeling aan de patholoog-anatoom voorleggen, kan het niet anders zijn of het aantal van zulke toevallige vondsten moet toenemen.

PROBLEEMSTELLING.

Het doel van het onderzoek is ons dichterbij de kennis van de pathogenese van dit carcinoom te brengen. Men kan daarbij enkele deelproblemen duidelijk onderscheiden:

1. Wat is de relatie met het steenlijden in de galblaas (Hoofdstuk III sub c.). Omdat bij het galblaascarcinoom zo vaak ($\pm 75\%$) stenen worden aangetroffen heeft men zo'n relatie altijd voor de hand liggend gevonden. (Hoofdstuk III).
2. Wat is de relatie met de benigne weefselafwijkingen van de galblaaswand. Juist bij de vroegste stadia van het carcinoom, bijvoorbeeld het carcinoma in situ, is het interessant naar deze benigne histologische gegevens te zien. (Hoofdstuk IV).
3. Kan men in de groeiwijze van het galblaascarcinoom onderscheid aanbrengen, die nuttig zijn voor therapie of prognose. (Hoofdstuk IV).

4. Moet de preventie van het galblaascarcinoom een plaats hebben bij de indicatie tot cholecystectomy? (Hoofdstuk V).

HET ONDERZOEK.

Patientengegevens.

Door de onderzoeker werden alle röntgenonderzoekingen van de galblaas (4500 patienten) in het St. Canisius Ziekenhuis te Nijmegen (800 bedden) over een periode van tien jaar (1952-1962) verzameld; vervolgens het klinisch patientenmateriaal met galblaaslijden (2500 patienten) en het gehele sectiemateriaal van overledenen ouder dan 14 jaar (2000 patienten), allen uit dezelfde periode en hetzelfde ziekenhuis.

Om het vroege stadium van een galblaascarcinoom in groter aantal te bestuderen, werden bij negen laboratoria voor pathologisch-anatomisch onderzoek — verspreid over Nederland — de rapporten van alle galblaascarcinoompatienten vanaf 1952 (523) opgevraagd en daaruit die patienten geselecteerd bij wie het carcinoom in een vroeg stadium werd aangetroffen (78 patienten). Van deze patienten werd de ziektegeschiedenis verzameld en bestudeerd.

Literatuur.

Bij de bestudering van de literatuur werd uitgegaan van de Index Medicus. Omdat er zoveel over het galblaascarcinoom is geschreven en daarom een volledig overzicht vanaf 1877 ondoenlijk leek; omdat de geschreven gegevens van het patientenmateriaal eerst na de 2e wereldoorlog een zekere uniformiteit hebben gekregen en beter te vergelijken zijn met het eigen materiaal; maar vooral omdat de vroege stadia van dit carcinoom in de literatuur eerst in de latere jaren te verwachten waren — toen mortaliteit en morbiditeit postoperatief sterk afnamen en het routine-onderzoek van de uitgenomen galblazen door de patholoog-anatoom eerst in zwang kwam — heeft de auteur zich beperkt tot de literatuur vanaf 1950.

OVER HET PRIMAIRE GALBLAASCARCINOOM IN HET ALGEMEEN

„Erstsymptome sind schon Spätsymptome“.
K. Spohn 1965.

INLEIDING.

Tussen 1950 en 1970 werden 107 overzichten gepubliceerd over de klinische gegevens van het primaire galblaascarcinoom.

Tussen 1952 en 1962 werden in het St. Canisius Ziekenhuis te Nijmegen 64 gevallen van primair galblaascarcinoom waargenomen, alle histologisch geverifieerd, ofwel door biopsie uit de bij laparotomie waargenomen tumor van de galblaas, die zelf achtergelaten moest worden, ofwel door onderzoek van de uitgenomen galblaas (55 patienten). Bij 9 patienten werd het carcinoom bij obductie voor het eerst vastgesteld.

Uit deze twee bronnen (literatuur en eigen materiaal) werd het volgende beeld van het galblaascarcinoom gemaakt.

a. DE ANAMNESE.

Men vindt 3 soorten van anamneses, zoals A. G. Weyer (1954) die over een groot materiaal van 158 patienten heeft opgesteld:

1. *een lange anamnese* met een lange ziektegeschiedenis van continue of recidiverende typische galblaasklachten ($\pm 70\%$ kolieken, $\pm 20\%$ röntgenologisch vastgelegd galblaaslijden, $\pm 10\%$ atypische pijn in de bovenbuik + dyspepsie + spontaan galblaasdieet), waarbij vaak een duidelijke *omslag der klachten* plaatsvindt (continue pijn, drukkend gevoel, slecht reagerend op gebruikelijke therapie en goed reagerend op salicylaten (P. Chene 1954, J. Cardinal 1953, A. P. Filho e.a. 1954); het oorspronkelijke mechanisme van deze omslag is niet bekend.
2. *een korte anamnese* van *atypische* bovenbuiksklachten.
H. Fraise e.a. (1954) schrijven hierover:
borende, continue pijnen onder de rechter ribbenboog of in het epigastrium, die niet of slecht op de gebruikelijke sedativa en analgetica reageren; een algemene malaise, gepaard gaande met vermagering. Zij tekenen daarbij aan dat deze klachten ook voorkomen bij ontsteking en carcinoom van het pancreas;
3. *een diphasische anamnese* waarbij de eerste periode van typische galblaasklachten en de laatste periode van het galblaascarcinoom door een 4—30 jaar durende *stille* periode wordt gescheiden.

De diphasische anamnese is overigens niet typisch of pathognomonisch voor het carcinoom. Ze komt ook bij het benigne galblaaslijden voor.

U. J. Wassner (1957) toont voor het steenlijden aan dat er een periode van 17—25 jaar verloopt tussen het begin van het steenlijden en de operatieve ingreep daarvoor. Het grootste deel van die periode verloopt geheel klachtenvrij, vooral in die gevallen waarin het spontane (onbewust) of bewust aanvaarde galblaasdieet consequent wordt aangehouden.

Enkele schrijvers: R. C. Bennett e.a. (1965), R. D. Brasfield (1961), K. W. Warren e.a. (1968) en B. Rubin e.a. (1952) wijzen in hun afzonderlijke publicaties op de haematemesis en de melaena als eerste symptomen van het galblaascarcinoom; deze kunnen in zeer zeldzame gevallen ook bij de cholecystitis haemorrhagica, het galwegcarcinoom en de haemobilie voorkomen. In de reeks van 16 patienten met galblaascarcinoom van M. T. Khilnani (1962) kwam éénmaal een massale bloeding in de tractus digestivus voor.

De vermagering is vooral bij het galblaascarcinoom weinigzeggend omdat choledochusstenen, zonder afsluitingsicterus, in 50% der gevallen met vermagering gepaard gaat en een afsluitingsicterus, niet veroorzaakt door carcinoom, tot ernstige vermagering leidt door de gestoorde vetresorptie uit het darmkanaal door het uitvallen van de galfunctie.

De sluipende, langzaam toenemende, pijnloze icterus wordt door M. Reifferscheid (1959) pathognomonisch genoemd. Ook hier moet men zijn bedenkingen hebben t.a.v. de beweerde pathognomonie, want het pancreaskopcarcinoom kan in vele gevallen hetzelfde beeld geven en ook de afsluitende choledochussteen gaat bij patienten van hogere leeftijd niet altijd met pijn gepaard.

Terwijl bij ongeveer 50% van de galblaascarcinoompatienten een icterus beschreven wordt, wordt het aantal galblaascarcinomen bij patienten met een afsluitingsicterus op 25% geschat.

Zo vonden R. V. S. Yadav e.a. (Canada 1969) in eenzelfde patientenserie bij 63 patienten met obstructieicterus 16 patienten met galblaascarcinoom en bij 40 patienten met galblaascarcinoom 16 patienten met afsluitingsicterus.

b. HET ONDERZOEK.

1. Fysisch diagnostisch.

Voor het lichamelijk onderzoek wordt in de literatuur één pathognomonisch teken vermeld. Dit is door A. Luger in 1925 beschreven en wordt door A. Schneiderbaur in 1961 nog genoemd. Het is een opvallende, ongewoon sterk uitgesproken verharding van de randpartijen van de lever in het galblaasgebied. Dit symptoom zou bovendien wijzen op een localisatie van het carcinoom in het halsgebied van de galblaas.

P. J. Shank (1953) heeft bij een galblaascarcinoom een tumor links beschreven bij een patient met situs inversus completus.

2. De operatieve bevindingen.

D. N. Marks (1954) beschrijft bij een 6-tal patienten, die klinisch niet verdacht waren voor carcinoom, operatief gediagnostiseerd werden als chro-

nische ontsteking, doch histologisch als carcinoom, een sterke verdikking van het ligamentum hepato-duodenale met het *aspect van een spier*.

Het symptoom is een onheilspellend teken. Al de door D. N. Marks (1954) beschreven patienten waren 6 weken na de cholecystectomie overleden.

Tijdens operatie is de differentiatie tussen carcinoom en chronisch-fibrotische ontsteking van de galblaas (soms in de vorm van een schrompelpblaas) niet gemakkelijk. O. Arner e.a. (1958) beschrijven hiervan een duidelijk voorbeeld:

Een 36-jarige man klaagt gedurende 6 maanden over pijn in de rechter bovenbuik, is sterk vermagerd, toont bij lichamelijk onderzoek een vaste tumor in de galblaasstreek en bij operatie een vaste, wat hobbelig vergrote galblaas, die imponeert als een maligne tumor. De chirurg besluit dat ectomie onverantwoord en biopsie overbodig is. Patient wordt naar de radioloog verwezen. Deze weigert bestraling zonder histologische bevestiging van de diagnose.

Elders wordt de patient, op nadrukkelijk eigen verzoek, toch geopereerd.

De diagnose na histologisch onderzoek van de uitgenomen galblaas luidt: chronische ontsteking.

Ook E. Delannoy e.a. (1956) beschrijven 5 zulke patienten, bij wie de patholoog-anatoom de sterk vermoede maligniteit van het galblaaslijden niet kan bevestigen.

Andere bevindingen, welke een carcinoom suggereren, zijn:

- vergrote, harde klieren langs de galwegen,
- witte, harde galblaaswand,
- ongelijkmatige dikte van de wand, gevormd door diepe ulcera met dikke wallen,
- stevige fibreuze verbindingen in het galblaasbed van de lever, welke de cholecystectomie bemoeilijken.

Behalve het zelden gevonden symptoom van A. Luger (1925) bij het lichamelijk onderzoek en het door D. N. Marks (1954) beschreven beeld bij operatie moet de conclusie zijn dat noch in de anamnese, noch bij lichamelijk onderzoek en het operatief visuele beeld van de galblaas sprake is van enige pathognomoniteit. Ten aanzien van de anamnese en het klachtenpatroon wordt dit nog eens duidelijk bevestigd in het overzicht dat K. H. Grözinger (1965) geeft over 20 jaar chirurgie van de galwegen. Hij vergelijkt de lengte van de anamnese en het klachtenpatroon bij de verschillende benigne en maligne beelden van galblaas- en galwegpathologie. Alle klachten komen bij alle aandoeningen voor. Het patroon verschilt per individu, niet per diagnose.

3. Het laboratoriumonderzoek.

Noch het haematologisch onderzoek, noch het biochemisch onderzoek toont specifieke beelden.

N. Henning e.a. (1952) zagen dat bij het galblaascarcinoom in die gevallen, waarbij de reactie van Hijmans van den Bergh in het bloed normaal was, het *alkalische fosfatase gehalte* bij 9 van de 13 patienten was verhoogd; bij 128 patienten met benigne galblaaslijden „slechts” bij 9 patienten. Er

zou geen samenhang zijn met het al of niet aanwezig zijn van metastasen. Bij één patient werd het carcinoom eerst door de patholoog-anatoom bij routine histologisch onderzoek vastgesteld.

In het eigen onderzoek kon dit niet worden nagegaan omdat deze biochemische bepaling slechts bij een minderheid van de patienten was uitgevoerd.

Het eiwitspectrum is door V. Pettinari (1959) en door A. Kramer (1960) naar voren gebracht. Beiden zien het albumen dalen en het α_2 globuline stijgen. Bij chronische ontsteking gaat alleen het gamma-globuline omhoog. Het materiaal is te klein maar houdt toch de suggestie in voor verder onderzoek in deze richting. Het is niet specifiek voor het galblaascarcinoom.

4. Het röntgenonderzoek.

In bijna alle gevallen van galblaascarcinoom, waarbij kort voor de datum van diagnose een röntgenonderzoek van de galblaas werd verricht, blijkt deze galblaas röntgenologisch niet te functioneren.

Indien de galblaas zich — na oraal of intraveneus toevoegen van contraststoffen — wel vult, heeft men in principe dezelfde diagnostische mogelijkheden als bij het maag/duodenum onderzoek. Dat komt echter uiterst zelden voor. B. R. Kirklin (1933) zag éénmaal een carcinoom van de galblaas bij een röntgenologisch normaal functionerende galblaas en bij twee patienten een röntgenologisch zichtbare galblaas met stenen en carcinoom.

Ook P. Lesch e.a. (1969) en K. Rabinov (1966) beschrijven zulke patienten. Indien een grillige tumor was te zien was de prognose slecht.

E. Vaittinen (1970) beschrijft een 58-jarige vrouw met een goed röntgenologisch functionerende galblaas: na orale toediening van de contraststof een goede vulling en een prachtige contractie bij het geven van een eidooier. In de wand „een fixed filling defect”, dat op een infiltratief carcinoom bleek te berusten.

De goedaardige wandafwijkingen, die vaak zonder ontstekingsverschijnselen en meestal ook zonder stenen in de galblaas voorkomen, kunnen wel met orale of intraveneuze cholecystografie worden aangetoond. Het zijn:

1. Rokitansky-Aschoff-sinus (F. S. Alcorn en R. J. Frank 1957), vaak een chronische ontsteking van de galblaas aanduidend en gekenmerkt door gefixeerde contrastdepots buiten het lumen, vaak zonder stenen. (diverticulosis volgens S. F. Ochsner 1971).
2. De papillomen (Kl. Pohlandt 1957), multiple tumoren, 1—15 mm in doorsnee. 1—5% voorkomend bij uitgenomen galblazen, een enkele maal de vroegste vormen van maligniteit dragende en röntgenologisch gekenmerkt door één, meestal meerdere „fixed-filling-defects”. Gefixeerd op dezelfde plaats in de wand, bij contractie van de galblaas, bij ligingsveranderingen van de onderzochte patient en bij druk met de pelotte; als niet gefixeerde vullingsdefecten kunnen daarbij stenen en afgebrokkelde stukjes papilloom voorkomen. (B. R. Kirklin 1933 zag ze in 8,5% op 17.000 cholecystectomieën).
3. De adenomyomen (0,5—5% van de uitgenomen galblazen), meestal solitair, altijd aan de fundus gelocaliseerd, met doorsneden van 2—8 mm, in vele gevallen gepaard gaand met stenen en nooit gezien als

localisatie van maligne degeneratie en het klassieke röntgenbeeld gevend van de „Phrygische muts”. (W. Frommhold 1971).

Indien de galblaas echter langs een andere weg gevuld wordt, kunnen er wel tumorbeelden worden gezien. L. Lange (1954) beschrijft zo'n vullingsbeeld, welke tot stand kwam doordat bij maag-duodenum onderzoek via een galblaas-duodenum-fistel de contrastpap de galblaas vulde.

Het ging om een 75-jarige vrouw met maagklachten. Bij het maag-duodenum onderzoek werd een pruimgrote uitsparing in het pars cranialis duodeni gevonden met fistel naar een kippeneigrote galblaas met onregelmatige wand. Na aftasten der differentiaaldiagnose — balkengalblaas, duodenum-divertikel, galblaas met steenfistel naar het duodenum — werd de diagnose gesteld op galblaascarcinoom met fistel naar het duodenum en infiltrerend carcinoom in het duodenum. 6 Maanden later bevestigde de sectie-uitslag de gestelde diagnose.

Verder kan de galblaas per laparoscopie bereikt worden, gepuncteerd en gevuld met contraststof.

De porseleingalblaas (A. Schneiderbauer 1961, P. W. Russell 1950, R. M. Berk e.a. 1972, S. F. Ochsner 1971).

In de Amerikaanse literatuur wordt de porseleingalblaas als aanwijzing voor het carcinoom significant beschouwd. R. M. Berk (1972) geeft een literatuuroverzicht van 24 patienten met deze combinatie en voegt er zelf 2 patienten aan toe.

In Europa wordt deze samenhang wat minder gezien. L. Lange meent in 1955 het derde geval en W. Trutschel in 1956 het vierde geval te melden. Waarschijnlijk komt dit omdat de Amerikanen reeds geringere vormen van calcificerende cholecystitis in aanmerking laten komen voor de diagnose; de Europeanen slechts de volledig gevormde kalkschaal in de galblaaswand. C. M. Cornell (1959) beschrijft het proces:

Het gaat om de pathologische neerslag van kalkzouten in weefsels, die degeneratieve veranderingen hebben ondergaan, waarschijnlijk door recidiverende afsluiting van de ductus cysticus en een „low grade” infectie. De matrix van de kalkschaal wordt gevormd door zure mucopolysaccharide, waarop calciumtrifosfaat en calciumcarbonaat in verhoudingen van 88% en 12% neerslaan. Macroscopisch is de porseleingalblaas steenhard met kraakbeenachtig aspect; er zijn altijd stenen en de ductus cysticus is meestal geobstrueerd.

De porseleingalblaas is symptoomarm en wordt bij toeval gevonden óf als een harde tumor in de rechter bovenbuik bij lichamelijk onderzoek, óf röntgenologisch aangetoond als een schaduw in de galblaasstreek op een buikoverzichtsfoto. De cystografie laat geen galblaasvulling zien. Zo er klachten zijn dan behoren deze tot de groep der atypische bovenbuikklachten, of ze bestaan uit lichte symptomen van de cholelithiasis, waarmee de porseleingalblaas practisch altijd gepaard gaat (S. F. Ochsner 1971).

Voor de differentiaaldiagnose komen in aanmerking:

- kalkmelk in gal en galblaas,
- geschaalde kalksteen in de galblaas,

- vergroot verkalkt lymphoom,
- tuberculeuze leververkalking,
- verkalkte echinococcuscyste,
- retroperitoneaal teratoblastoom met kalk,
- verkalkte appendices epiploicae,
- myositis ossificans,
- verkalkt ribkraakbeen.

Op 150 galblaascarcinomen komen volgens C. M. Cornell (1959) 2 porseleingalblazen voor. In ongeveer 1 op 1000 uitgenomen galblazen wordt kalkafzetting extracellulair in de wand gezien, 25—30% van de gemelde porseleingalblazen blijkt een carcinoom te herbergen (C. M. Cornell 1959, R. Kazmierski 1951). E. Etala (1957) vond op 1.786 cholecystectomieën 26 porseleingalblazen en op deze 26 wel 16 galblaascarcinomen. Men zou kunnen spreken van een praecancereuze aandoening en in alle gevallen een cholecystectomie adviseren.

Zeer zelden komt ook verkalking in het carcinoomweefsel zelf voor. G. W. Parker e.a. (1972) en S. L. Mooring (1961) geven daar voorbeelden van.

Het röntgenologisch onderzoek van de naburige organen kan wel inlichtingen over de aanwezigheid van een tumor van de galblaas geven.

H. Dombroski (1961), J. A. Evans (1959), F. Mc Connell (1957), W. B. Frommhold (1964) geven ieder in afzonderlijke overzichten hun bevindingen, die goed met elkaar overeenstemmen. Neemt men hun uitkomsten tezamen dan krijgt men het volgende beeld over een totaal van 82 patiënten met galblaascarcinoom:

- I. Buikoverzicht, 62 maal uitgevoerd met als uitkomst:
 1. halvemaaanvormige massa in voortzetting met de leverschaduw: 27 patiënten
 2. steenschaduw in de galblaasstreek: 13 patiënten
 3. lucht in de galblaas door duodenumfistel: 3 patiënten.
- II. Maag-duodenum onderzoek, 73 maal uitgevoerd geeft de volgende uitkomsten:

drukeffect op antrum, pylorus, bulbus en bovenste knie van het duodenum, waarbij de richting naar voren, boven en naar links is, althans in de beste ligging voor het onderzoek, de half-linker-buikligging: 39 patiënten

F. Mc Connell (1957) en M. C. Fleming (1957) menen dat deze impressie bij een bovendien star, soms stenotisch duodenum pathognomonisch voor het galblaascarcinoom is.
- III. Coloninloop, 40 maal uitgevoerd, geeft als uitkomst:

verplaatsing flexura hepatica naar beneden: 5 patiënten

stenose van de flexuur door druk van de tumor met impressiedefect aan de bovencontouren: 2 patiënten.

Volgens bovengenoemde auteurs worden de meest suggestieve beelden

bij een overigens inoperabele tumor gevonden bij het röntgenologisch maag-duodenum onderzoek.

Discussie.

Het grote aantal bij laparotomie gevonden inoperabele carcinomen heeft vele onderzoekers doen zinnen op minder ingrijpende diagnostische methoden dan de laparotomie. Behalve aan de praeoperatief gewekte hoop op genezing bij de patient en de postoperatieve moeilijkheden bij het vertalen der infauste operatieve bevindingen door de arts, ontkomt men bovendien niet aan de indruk dat de levensduur door de ingreep eerder wordt verkort dan verlengd.

Toch moet men niet uit het oog verliezen dat alleen de meest uitvoerige cartografering van het maligne proces de juiste behandeling van de patient kan waarborgen. Dat houdt dus in de kennis van de localisatie van de primaire haard, en de histologische gegevens daarvan, de *parastatische* uitbreiding (doorgroei in de directe omgeving en *metastatische* uitbreiding (tumorgroei op afstand), maar ook de kwaliteit van de overige organen.

Deze kennis is nodig voor het afwegen van de therapie, het begrijpen van de komende complicaties en het bepalen van de prognose op zo nauwkeurig mogelijke wijze, met voor de patient en zijn omgeving belangrijke consequenties.

Hoewel de schrijver zelf weinig ervaring heeft met de moderne methoden worden zij volledigheidshalve hieronder aangegeven.

Het is dus steeds de vraag of de nieuw aan te wenden diagnostische methoden dezelfde hoeveelheid en kwaliteit van informaties geven als de laparotomie.

V. Deutsch (1967), J. Rösch (1969), R. Abrams (1970) en E. Vaittinen (1970) verwachten veel van de selectieve arteriografie van het gebied via de arteria mesenterica superior en de arteria coeliaca.

S. Sprayregen e.a. (1972) beschrijven 5 patienten bij wie door angiografie via de arteria coeliaca en de arteria mesenterica superior het galblaascarcinoom werd aangetoond of waarschijnlijk gemaakt. Bij één patient bleek het carcinoomproces in een vroeg stadium te verkeren.

K. L. Wiechel (1964) stelt dat, indien het wenselijk lijkt cholecystografie niet uit te voeren wegens icterus en de patient bovendien geen laparotomie kan verdragen, het percutane directe *cholecystogram*, al of niet via de lever en al of niet begeleid door laparoscopie, is aangewezen, óf de *percutane trans-hepatische cholangiografie*, waarbij zijn voorkeur naar de tweede methode uitgaat, terwijl H. Kalk e.a. (1952) de eerste methode prefereren. Bij een groep van 38 patienten met icterus stelde hij zo tweemaal de diagnose galblaascarcinoom.

In Nederland propageren J. Daniels en W. J. G. Schmidt (1960) de tweede methode.

S. I. Miranda (1967) beschrijft in een monografie over deze percutane trans-hepatische cholangiografie een elftal patienten met galblaascarcinoom en obstructieicterus. Hij vindt geen pathognomonische beelden.

Het onderzoek kan zonodig onder plaatselijke verdoving uitgevoerd worden.

Bij inoperabiliteit t.a.v. een biliodigestieve anastomose kunnen de galwegen via de ingebrachte canule gedraineerd worden, waardoor een anderszins incurabele jeuk bestreden kan worden, zij het met gevaar voor een cholangitis. Om inzicht in de lever- en pancreaspathologie bij carcinoom van de galblaas te krijgen geven A. de Scoville e.a. (1956) de transperitoneale splenoportografie aan.

Bij vele van deze methoden blijft toch nog de helft van het operatierisico bestaan omdat de punctie in apnoe en bij voorkeur onder algehele anaesthesie moet gebeuren. Het voordeel t.o.v. de bij laparotomie uitgevoerde cholangiografie is, behalve het beter uit kunnen draaien van de patient en het nemen van röntgenopnamen in meerdere richtingen, dan ook nog niet overtuigend.

Om *levermetastasen* in kaart te brengen wordt door velen de leverscanning en fotogammagram geïntroduceerd na injectie van radioactief jodium, gebonden aan Bengaals rood en Biligrafine (W. Schumacher 1962). Volgens deze auteur zou dit de differentiaal diagnose — afsluitingsicterus, hepatitis, levercirrhose, leverabsces en cyste — vergemakkelijken.

Hopelijk komt uit deze methode de noodzakelijke aanvulling van de leverdiagnostiek voort. Zij lijkt vooralsnog de minst gevaarlijke. Ook over deze methode kan niet uit eigen ervaring gesproken worden.

5. A. *Het histologisch onderzoek.*

Behalve het verzamelen van materiaal via een laparotomie zijn er nog twee andere wegen om materiaal te winnen voor P.A.-onderzoek:

1. M. Banche e.a. (1950) adviseren bij gevoelde tumor in de galblaasstreek percutaan de tumor te punteren en bij voor maligniteit positief bevonden punctaat verder alle diagnostiek te staken.
2. P. W. Russell (1950) stelt bij ernstige leverfunctiestoornissen en groot operatierisico t.a.v. laparotomie een *peritoneoscopie voor, al of niet gevolgd door bioptische puncties van de waargenomen pathologie*. Bij vier patienten nam hij genoeg met het visuele beeld: een sterk infiltreren- de galblaastumor (zie ook E. Etala 1957).

B. *Het cytologisch onderzoek.*

De benadering is via een *duodenumsondage*.

Zo het gewonnen materiaal uit het duodenum al niet de beschadigde (lytische) invloed der maagsappen ondergaat, en daardoor al geschonden cellen levert, moet het bovendien nog beschermd worden tegen de fermenten uit lever en pancreas. Na 60 minuten temidden van deze sappen gelegen te hebben is geen cel meer te herkennen.

N. Henning (1951) tracht dit te voorkomen door direct centrifugeren van het gewonnen materiaal, het sediment gedeeltelijk direct onder de microscoop te bekijken, gedeeltelijk te fixeren en te kleuren. Door het afzonderlijk bestuderen van het sediment uit de B-gal, waarvan de secretie gestimuleerd kan worden door hypophysine, en de C-gal, waarvan de secretie gestimuleerd kan worden door decholine, komen verse sedimenten beschikbaar.

H. M. Lemon e.a. (1952) uit Boston en N. Henning e.a. (1951) uit Würzburg publiceerden bemoedigende resultaten.

H. M. Lemon (1952) geeft voorbeelden van positief materiaal bij volledige afsluiting van de choledochus. Hij zegt in 90% van de gevallen goed materiaal te hebben verkregen en nooit een fout positieve diagnose te hebben gesteld. Hij meent dat in de vroegere fasen van het carcinoom meer materiaal wordt gevonden dan in vergevorderde, inoperabele stadia.

Beiden — N. Henning (1951) en H. M. Lemon (1952) — reserveren deze methode dan ook voor de vroegdiagnose. De indicatie is: afsluitingsicterus en onverklaarbare bovenbuiksklachten.

Een geoefend cytoloog is essentieel en daarmee is de praktische betrekkelijkheid van de overigens aantrekkelijke methode aangegeven.

c. DE HISTOLOGIE VAN HET GALBLAASCARCINOOM.

I. Het samengaan van benigne en maligne aandoeningen van de galblaas en het primaire galblaascarcinoom.

II. Het primaire galblaascarcinoom.

Twee overzichten van de pathologische anatomie van de galblaas zijn leidraad voor dit hoofdstuk, aangevuld met enkele publicaties over elk der onderscheiden ziektebeelden. Het één komt van de Noord-Amerikaan H. E. Edmonson (1964), namens het Armed Forces Institute for Pathology, het ander van de Italianen A. Botticelli e.a. (1963) namens het Pathologisch-Anatomisch Instituut van Modena.

De Amerikaan H. A. Edmonson (1964) geeft een strakke simpele indeling, die nauwelijks enig probleem doet vermoeden; de Italianen (A. Botticelli e.a. 1963) geven een uitvoerig overzicht om het probleem der indeling langs meerdere wegen te benaderen en een illustratie te geven van de onmogelijkheid op morphologische gronden een sluitende differentiatie aan te brengen.

Eerst zullen de benigne afwijkingen behandeld worden om na te gaan in hoeverre van een samengaan van benigne en maligne pathologieën sprake is. De normale galblaaswand bestaat uit vier lagen (H. L. Bockus, E. Kaufmann en A. W. Ham):

- de mucosa ligt in diepe plooien bij samengetrokken galblaaswand en is gladgestreken bij uitgezette wand (A. W. Ham). Het epitheel bestaat uit hoog cilindrische cellen met als voornaamste taak het doen indikken van de gal. Alleen in het halsgedeelte van de galblaas zijn tubulo alveolaire slijmklieren;
- de muscularis is met een fibromusculaire laag verbonden met de mucosa. De laag is dun en bestaat uit glad spierweefsel dat in circulaire en longitudinale banen is gerangschikt;
- de subserosa bestaat uit losmazig bindweefsel en bevat de venen, artieren, lymphvaten en zenuwen;
- de serosa is de peritoneale bekleding van het deel van de galblaas dat los van de lever ligt.

I. *Het samengaan met benigne en maligne pathologieën:*

- A. De samenhang tussen steen en carcinoom zal in hoofdstuk III en IV worden behandeld.
- B. — De samenhang tussen chronische cholecystitis en carcinoom van de galblaas zal in hoofdstuk IV worden behandeld.
— Het samengaan van de porseleingalblaas met carcinoom van dit orgaan is reeds in dit hoofdstuk behandeld.
- C. De goedaardige vormsels van de galblaas met het galblaascarcinoom:
1. vorming van cysten of divertikels ontstaat door uitzetting van klierbuizen. *Diverticulosis*.
 2. indien de opening van de cyste naar het galblaaslumen nauw is of lijkt afgesloten, praat men van *Rokitansky-Aschoff-sinus* of systeem,
 3. indien de sinusvorming vergezeld gaat van hyperplasie van de muscularis, het omliggende bindweefsel, de bloedvaten en het zenuwweefsel, spreekt men van *Adenomyomatosis*.
Het voorkomen van het adenomyoom is, als men er *niet* naar zoekt, 18 op de 4.000 sectie-galblazen; indien *wel* 14 op de 200 (J. D. Fotopoulos 1961). De localisatie is voornamelijk aan de fundus, maar kan ook elders in de galblaas solitair en multipel voorkomen.
Voor ons is belangrijk dat R. M. Appleman (1963), L. J. Tragerman (1953), P. Leonard (1962) en D. N. Marks (1954), ieder in een eigen publicatie, tezamen een 6-tal carcinomen hebben aangetroffen in een Rokitansky-Aschoff-sinus, terwijl D. L. Bricker e.a. (1963) op 4.423 sectie-galblazen 18 adenomyomen vonden en bij één van deze 18 tevens een ongedifferentieerd carcinoom. De cellen van dit carcinoom lagen verspreid in het *gehele sinussysteem*.
Het samengaan van adenomyomatosis, Rokitansky-Aschoff-sinus en carcinoom is dus wel gezien, maar komt waarschijnlijk nooit meer dan in een zeer laag percentage voor. (H. A. Edmonson 1964 en S. F. Ochsner 1971).
De gangen van Luschka, door E. Kaufmann nog beschreven, worden door H. A. Edmonson (1964) beschouwd als heterotope levergangen.
4. — cholesterolosis (frambozen- of aardbeiengalblaas)
— cholesterolpoliep
kwamen in 13% van het sectiemateriaal voor bij 40—90-jarigen (H. A. Edmonson 1964)
 5. poliep of papilloom
(fibro-epithelioma papillaris).
- Uit de Mayo Clinics melden E. J. Tabah e.e. (1953) 4 papillomen, welke een carcinoom herbergden, waarvan één in situ.
In hoofdstuk IV zullen wij zien dat vele toevallige vondsten juist de papillomateuze vormen van het carcinoom zijn.
W. A. Macbeth (1964) beschrijft 3 patienten met papillomen zonder bijkomend steenlijden en besluit met Ch. F. Kane (1952) en E. J. Tabah (1953), dat het papilloom als een praecancerose moet worden beschouwd en, ongeacht de bijkomende lithiasis, met de galblaas verwijderd moet worden.

Zeldzaam, maar wel beschreven, zijn de mengvormen tussen adenocarcinomen en sarcomen. H. A. Edmonson (1967) beschrijft twee patienten. T. N. Mehrotra e.a. (1971) voegt daar één patient aan toe.

II. *Het primaire galblaascarcinoom.*

- a. De primaire tumor.
- b. De metastatische tumor.

a. *De primaire tumor.*

Macroscopisch kan men het best de kenmerkende indeling volgens T. C. Arminski (1949) aanhouden, zoals de meeste schrijvers in de literatuur dat doen, te weten:

- naar de localisatie van de tumor
- het aspect van de galblaas
- het al dan niet voorkomen van een perforatie.

1. localisatie:

- fundus
- corpus
- hals,

de wijze van groei kan intramuraal en intraluminair zijn, in latere stadia is het gegeneraliseerd in de gehele wand;

2. aspect van de galblaas:

- vergroot
- geschrompeld
- normaal,

3. perforaties:

- in de vrije buikholte
- naar het duodenum, maag en colon;

deze komen voor bij steenhoudende en steenloze galblazen, voornamelijk in de latere stadia en ontstaan door het ontstekingsproces, dat post of propter de carcinomateuze degeneratie heeft plaatsgevonden. De ontstekingsverschijnselen verklikken dan het carcinoom. Slechts bij uitzondering wordt in het fistelkanaal zelf het carcinoom gevonden.

Sommige patholoog-anatomen menen de perforaties in groter aantal bij het maligne dan bij het benigne galblaaslijden aan te treffen.

Microscopisch is er ook weer internationaal een opvallende overeenkomst in de wereldliteratuur wat verdeling en percentuering daarvan betreft.

Uit een groot aantal publicaties berekenen we de volgende gemiddelden:

- ± 85% adenocarcinoom
 - te verdelen in:
 - ± 65% scirrheuze of solide vorm
 - ± 25% papillaire vorm
 - ± 10% colloid vorm

- ± 5% plaveiselcelcarcinoom
- ± 5% anaplastisch — ongedifferentieerd
- ± 5% gemengde vormen.

J. Wieberdink (1950) komt op ongeveer dezelfde getallen maar maakt geen aparte groep van de papillaire vorm.

Over het coloidcarcinoom is geen eenstemmigheid van definitie. Meestal wordt die vorm bedoeld waarvan het beeld onder de microscoop de onderzoeker imponeert door een flinke hoeveelheid slijm, waarbij in het centrum van zo'n partij enkele slecht met elkaar samenhangende cellen liggen met de bekende carcinomateuze kenmerken.

b. *De metastasen* (zie ook J. Wieberdink 1950).

R. B. Fahim e.a. (1962) hebben nauwkeurig de metastaseringswegen van het galblaascarcinoom onderzocht met het doel reeds durante operatione te weten waar men zoeken moet en op grond van die bevindingen een rationele therapie in te stellen.

Er zijn 5 wegen:

- 1) de lymphbanen
- 2) de bloedbanen
- 3) de peritoneale banen (per coeloomholte)
- 4) de zenuwbanen
- 5) de galwegen.

J. Wieberdink (1950) geeft slechts de eerste drie wegen aan. Wel valt ook hem de aanwezigheid van carcinoomcellen op in de perineurale lymphspleten.

1. *De lymphbanen* worden in 35—75% gebruikt. Er bevindt zich in alle lagen van de galblaaswand een plexus van lymphwegen zonder laagsgewijze scheidingen. Er ligt op de linker en de rechter zijde van de galblaas een verzamelbaan, welke twee banen weer door een derde verbonden zijn, zodat de figuur N ontstaat.

De linker helft vindt de eerste lymphklier op de driesprong (klier van Lund), de rechter helft verderop langs de choledochus. De diagonale baan ontmoet een lymphklier in het foramen van Winslow, waarop ook de rechter leverkwab draineert.

Als tweede station komt de lymphklier op de bovenzijde van de pancreas en aan de rechter retrodistale zijde van de retroperitoneaal gelegen choledochus aan de beurt.

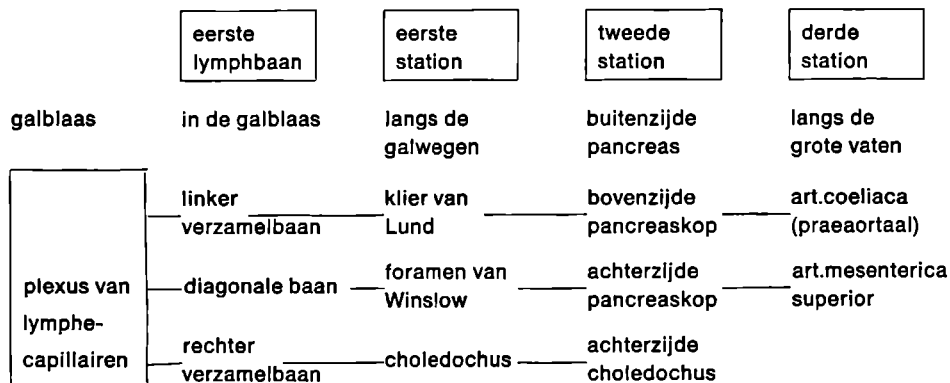
Als derde station de praeaaortale lymphklier ter hoogte van de arteria coeliaca en de lymphklieren aan de achterzijde van de pancreas, langs de arteria mesenterica superior.

Het duidelijkst spreken de sectiebevindingen, die kort na het tijdstip van vaststellen van de primaire tumor zijn gedaan, dus bij patienten die in de postoperatieve periode zijn overleden aan longembolie, hartinfarct, uraemie, etc.

Evenals R. B. Fahim (1962), hebben F. A. Jones (1953), M. Reifferscheid (1959), G. T. Pack, L. R. Milner (1963), R. D. Brasfield (1961), L. M. Rivkin (1955) en L. J. Tragerman (1953) postmortale studies gedaan. Hun uitkomsten stemmen met elkaar overeen.

Ch. W. Mc Lenathan (1956) echter spoot bij 23 patienten tijdens de operatie aan de galblaas, galwegen of maag subserous vitale kleurstof in de galblaaswand en volgde de lymphografieën van station naar station; het beeld kwam nauwkeurig overeen met het beeld dat men zich reeds uit de sectierapporten had gevormd.

Men kan zich het lymphwegennet als volgt voorstellen:



Het eerste lymphklierstation kan in zijn geheel worden verwijderd door skelettering van de choledochus en het verwijderen van het omentum minus met alle lymphklieren. Het tweede en derde station komen dan à vue.

Belangrijk is het te weten dat de lymphklieren in de leverhilus uitsluitend op het net van de linker leverkwab zijn aangesloten. (R. B. Fahim 1962). Bovendien dat er slechts in 6% van de lymphkliermetastasering afsluitende druk op de choledochus ontstond.

2. *De bloedbaan* ontstaat in een veneuze plexus in de galblaaswand, welke één geheel vormt met de plexus rond de galwegen. Zij worden verzameld in twee of meer venae cholecysticae en vloeien via de vena cystica en de plexus choledochus naar de lobus quadratus af. (Zie ook J. Wieberdink 1950).
3. *Peritoneaal* (per coeloomholte) bereikt de metastasering in de eerste plaats alleen de naastliggende organen: de maag, het duodenum, de flexura hepatica coli en het omentum, indien zich dit op de galblaas heeft vastgezet. Van hieruit treedt in een latere fase de invasie in de bloedbaan op en daarna volgt snel de dood.
De metastaseringswijze via de bloedbaan wordt in vroege stadia zeer zelden gezien, doch wel bij de sectie gevonden, hetgeen doet veronderstellen dat de haematogene metastasering praemortaal plaatsvindt.
4. *De zenuwbanen* worden in 25% gebruikt. Het begint met de perineurale lymphspleten. Hoe minder samenhangend de primaire tumorcellen, des te meer doorgroei langs deze weg.
5. *De galwegen*, de ductus cysticus en de choledochus worden in 4% op afstand bezet met metastatisch tumorweefsel. Het is moeilijk om hier multifocale oorsprong van de tumor uit te sluiten.

Bij de *metastasen in de lever* moet men ook denken aan retrograde lymphweggebruik. De lever ontvangt zijn carcinoom bijna altijd per continuitatem. Men spreekt wel van *parastasen* in plaats van metastasen, omdat de ene celgroep naast de ander wordt opgesteld. Taalkundig lijkt het ook conse-

quenter dit woord te gebruiken. In deze studie zal echter steeds van infiltratie gesproken worden.

Uiteraard zijn er correlaties gezocht tussen de pathologisch-anatomische gegevens en de klinische verschijnselen van het carcinoom. I. A. Kikadze (1960) deed dat voor de duur van het galsteenlijden; C. Mohardt (1955), A. P. Filho (1954) en L. M. Rivkin (1955) t.o.v. de overlevingsduur en de mate van metastasering; J. E. Starr (1929) voor de mate van differentiatie en mate van maligniteit. Geen van hen kwam tot bruikbare significanties.

J. Hart (1972) ziet ten aanzien van de overlevingskansen twee gunstige kenmerken: het gelocaliseerd zijn van de tumor en de papillaire opbouw van het carcinoom.

In hoofdstuk IV zal bij de studie van de vroege stadia van het galblaascarcinoom wel zulk een correlatie gevonden worden.

d. AETIOLOGIE

De experimenten.

In de literatuur zijn de volgende aantallen en soorten dieren voor onderzoek naar ontstaan en vormingswijze van het galblaascarcinoom gebruikt:

72 Guinese biggetjes (J. Desforgues 1950, A. Leitch 1924, M. Simon 1963),
140 katten (H. T. Randall en J. G. Fortner 1955),

84 honden (A. A. Nelson 1953, J. G. Fortner 1956, S. S. Sternberg 1960,
E. Ertünk e.a. 1970),

80 Syrische hamsters (J. G. Fortner 1955, G. O. Bain e.a. 1959),

93 marmotten (N. N. Petrov 1947),

180 muizen (I. Hieger 1949, R. Zeppa e.a. 1957).

Eenmaal zelfs vonden wij een proefopstelling bij de mens (V. K. Vaitkevicius 1964).

De dierproeven, welke zich richten op de rol van galstenen als mechanische kankerverwekkers, worden in hoofdstuk III beschreven.

De dierproeven welke de mogelijke carcinogeenwerking van bepaalde chemische stoffen nagaan, volgen hieronder.

Als carcinogeen werden gebruikt:

1. calcium carbonaat (M. Simon 1963),
2. gal van een galblaas-carcinoompatient (J. G. Fortner 1956, R. Zeppa 1957),
3. cholesterol uit weefsels geëxtraheerd (I. Hieger 1949, M. Simon 1963, J. Desforgues 1950, R. Zeppa 1957),
4. methylcholantreen (J. G. Fortner 1956, M. Simon 1963, R. Zeppa 1957, J. Desforgues 1950),
5. aromite,
6. ortho-amino-azotoluene (A. A. Nelson 1953),
7. dimethylamino-azobenzene (A. A. Nelson 1953),
8. crotonolie (R. Zeppa 1957),
9. N-4/5 Nitro-2-Furyl) 2-Thiazolyl) Formamide.

Bij Guinese biggetjes, welke bekend staan om hun hoge resistentie ten

opzichte van de bekende carcinogenen, kon ook geen galblaascarcinoom worden opgewekt. Toch komt het carcinoom buiten het experiment wel voor bij deze dieren.

Van alle carcinogenen lijkt het methylcholantreen het duidelijkst naar voren te komen.

Eenzijds is er duidelijk sprake van een „vatbaarheid” voor carcinogenen of een weerstandsvermogen daartegen, die van diersoort tot diersoort verschilt. De mens heeft in die volgorde ook zijn plaats.

Anderzijds zijn de doseringen van het carcinogeen, ofwel oraal gegeven, ofwel direct in het orgaan toegediend, zo extreem hoog en zo sterk verschillend van de hoeveelheden gelijksoortige carcinogenen, waarmee de mens in zijn leefmilieu te maken heeft, dat conclusies, althans bruikbaar voor preventie en therapie niet getrokken kunnen worden.

e. DE THERAPIE VAN HET GALBLAASCARCINOOM

„The purpose of the surgeon to divorce the patient from his cancer appears to be limited solely by the ability of the human remnant to survive”. (G. T. Pack 1951).

Deze navrante uitspraak van de inmiddels legendarische patholoog-anatoom en een der eerste oncologische chirurgen, sluit tevens het tijdperk af van de extreme, vooral voor de patient heroïsche operaties.

Tengevolge van een historische afkeer die de meeste chirurgen hebben van het attaqueren van parenchymateuze organen, in het bijzonder van de lever, zijn bij het galblaascarcinoom deze heroïsche ingrepen overigens zelden voorgekomen.

Omdat men bij een groot deel van de patienten met een galblaascarcinoom bij de laparotomie een inoperabele situatie vond en men van de door cholecystectomie gecureerde tumoren geen weet had wegens het ontbreken van routine microscopisch onderzoek van de uitgenomen galblaas, kon men ook terecht de chirurgie beperken tot een cholecystectomie of een biopsie uit de aangetroffen tumor.

Inmiddels is deze situatie veranderd.

1. Het routine-onderzoek naar de micropathologie van de uitgenomen galblaas heeft sinds 1950 in vele ziekenhuizen burgerrecht verkregen.
2. De oncologie verschaft duidelijke gegevens over de wijze van groei en wegen van metastasering van het primaire kwaadaardige galblaasgezwel.
3. De kennis van de structuur van de intrahepatische galwegen en bloedbanen in de lever is de laatste decennia groter geworden (H. Gans 1955).
4. Buiten Nederland is door G. T. Pack (1955), J. R. Booher (1949), Rodney Smith (1947), R. D. Brasfield (1956), L. Masse (1950) en J. L. Lortat-Jacob (1952) de angst voor grotere leverchirurgie overwonnen.
In Nederland deden dit L. Schalm en H. R. Bax (1954) door het aantonen van de reservecapaciteit van leverdelen bij dierproeven en een hemihepatectomie links bij een jonge vrouw, terwijl H. Gans in 1955 een studie over de leveranatomie publiceerde, welke een chirurgische resectie mogelijk deed schijnen.

DE CHIRURGISCHE MOGELIJKHEDEN

A. Cholecystectomy.

Deze moet volledig zijn met medenemen van de ductus cysticus. De cholecystostomieën dienen altijd gevolgd te worden door een ectomie in een later stadium.

Vooraf in de U.S.A., waar de cholecystostomie nog veel wordt toegepast, zijn in de achtergelaten galblaas later carcinomen gevonden (O. Arner 1958, L. J. Cowley 1964 — 4 patienten); ook in achtergelaten straffe adhaesies op choledochus of duodenum en op lang gelaten cysticus-stompen (J. F. Erdmann 1953, D. Person 1964).

L. L. Cowley e.a. (1964) beschrijven een galblaascarcinoom bij vier patienten.

patient 1: op achtergelaten galblaaswand in levergalblaasbed, 3 jaar na de ingreep,

patient 2: in cholecystostomie bij porseleingalblaas, 5 jaar na de ingreep,

patient 3: in de galblaas, 7 jaar na galsteenileus, waarbij alleen de steen uit het ileum werd verwijderd,

patient 4: 3 weken na een tweede cholecystostomie met 16 jaar tussenliggende stille periode.

In ons carcinoom-materiaal komen 4 patienten voor waarbij de galblaas niet volledig werd verwijderd.

patient A.V. nr. 10: stukje galblaaswand achtergelaten op ductus hepaticus,

patient M.K.-v.d.V. nr. 15: overgang ductus cysticus op galblaas niet verwijderd,

patient S.K. nr. 25: deel van de ampulla galblaas niet verwijderd,

patient G.v.E.-S. nr. 51: idem.

Zij stierven respectievelijk 15, 7, 15 en 6 maanden na de operatie. (Zie tabel F voor uitvoerige gegevens uit de ziektegeschiedenis).

B. Cholecystectomy + resectie omentum minus. (D. O. Ferris 1967, M. Moreno 1966).

De lymphklierresectie kan ook in tweede tempo geschieden, 2 tot 3 weken na de cholecystectomy. Het omentum minus wordt vanaf de hilus langs de choledochus, duodenum, kleine maagbocht en de lever vrijgepraepareerd en verwijderd. De klier van Lund, door sommigen de wegwijzer naar de arteria cystica genoemd, wordt apart opgezocht.

C. Cholecystectomy + resectie omentum minus + wigexcisie galblaasbed. De wigexcisie, die nog zeer weinig meer wordt aanbevolen, wordt voorbereid door diepe geknoopte chromcatguthechtingen, 2 cm buiten de voorgenomen resectielijn, aan de bovenzijde van de lever. De resectie kan scherp, stomp instrumentaal of digitaal (z.g. finger-fracture-methode) geschieden. (T. T. Tung e.a. 1963).

D. Cholecystectomy + resectie omentum minus + resectie linker en rechter paramediane leverkwabben. (J. Stalport 1966).

De resectie kan niet geheel „gereguleerd” geschieden door het ligeren

van de aan- en afvoerende vaten vóórafgaand aan de resectie (met name niet van de ductus hepaticus). Het operatierisico is groter dan bij een resectie van de gehele rechter leverhelft met lobus quadratus samen. (J. L. Lortat-Jacob e.a. 1968).

- E. Resectie galblaas + rechter leverhelft met lobus quadratus + resectie omentum minus + resectie lymphklieren, voor, achter en op de pancreaskop, langs de arteria coeliaca en arteria mesenterica superior. Men noemt dit een subtotale leverresectie. J. L. Lortat-Jacob (1952), Rodney Smith (1964) en G. T. Pack (1955) geven goede operatiebeschrijvingen welke onderling bijna overeenstemmen.

Indicatie tot de verschillende ingrepen A, B, C, D en E (zie boven).

Omdat er nog geen duidelijke internationale afspraken zijn gemaakt voor de groepsindeling van het galblaascarcinoom zoals het TNM-systeem (Union Internationale Contre le Cancer) dat voor andere localisaties aangeeft, is het ook moeilijk in de literatuur te achterhalen welke indicaties gebruikt worden. (Een voorstel voor TNM-classificatie voor het galblaascarcinoom wordt in de Appendix van deze studie aangegeven.) Daartoe is een groepsindeling gemaakt voornamelijk naar analogie met andere localisaties van tumoren in de buikholte. De indeling is als volgt:

- Groep I — gelocaliseerd carcinoom (hals, corpus, fundus), infiltratiediepte tot aan serosa + regionale lymphkliermetastasen.
 Groep II — carcinoominfiltratie door alle lagen van de galblaaswand.
 Groep III — doorgroei in omgevende organen (lever).
 Groep IV — metastasen op afstand.

Onderzoek van de literatuur naar indicatiestelling van chirurgische ingreep (A t/m E) op grond van de groepsindeling (I t/m IV) per auteur, geeft het volgende overzicht:

Overzicht van chirurgische therapie (A, B, C, D, E),* indicatiestelling (I, II, III, IV) en auteur voor het primaire galblaascarcinoom.

Nr.	Auteur	Jaar van publicatie	Groep I (tot aan serosa)	Groep II (alle lagen)	Groep III (doorgroei in lever)	Groep IV (metastasen op afstand)
1.	O. Almersjö e.a.	1965	A	A/D	D	—
2.	C. Andrews e.a.	1965	A	C	E	—
3.	R. M. Appleman e.a.	1963	C	C	C	—
4.	R. D. Brasfield e.a.	1961	E	E	E	—
5.	F. Brandrup	1971	A	C	—	—
6.	J. Cardinal en	1953				
7.	P. Chene e.a.	1959	E	E	—	—

Nr.	Auteur	Jaar van publicatie	Groep I (tot aan serosa)	Groep II (alle lagen)	Groep III (door- groei in lever)	Groep IV (meta- stasen op afstand)
8.	J. J. Chandler e.a.	1963	—	D	D	—
9.	L. Engevik e.a.	1965	A	A	E	—
10.	R. B. Fahim e.a.	1963	A/B	B	E	—
11.	D. O. Ferris e.a.	1967	B	B	E	—
12.	C. W. Fitchett e.a.	1955	C	C	C	—
13.	J. G. Fortner	1958	A	E	E	—
14.	F. Glenn	1953	C	C	—	—
15.	V. L. Guynn e.a.	1963	A	A	E	E
16.	L. Masse e.a.	1950	—	—	C	—
17.	M. Moreno-Castellanos	1966	B	C	—	—
18.	A. Nadjafi e.a.	1969	A	B	E	—
19.	G. T. Pack	1960	B	B/E	—	—
20.	V. von Pettinari	1959	E	E	E	—
21.	M. J. Poinot	1961	—	E	E	—
22.	A. Prakash	1965	—	E	E	—
23.	M. Reifferscheid	1959	D	D	—	—
24.	L. M. Rivkin	1955	C	C	—	—
25.	W. Sheinfeld	1947	A	A	C	—
26.	R. Smith e.a.	1960	D	D	D/E	E
27.	J. Stalport	1966	A	A	D	—
28.	J. E. Starr e.a.	1920	B	B	—	—
29.	B. Thorbjarnarson	1959	E	E	E	—
30.	L. J. Tragerman	1953	B	B	—	—
31.	A. G. Weyer	1954	E	E	E	—
32.	R. O. Wilson e.a.	1964	A	A	C	—
33.	F. J. Wolma e.a.	1961	B	B	—	—

* A = cholecystectomie C = B + wigexcisie galblaasbed E = B + hepatectomie rechts
 B = A + omentum minus D = B + resectie linker en + resectie lobus
 rechter paramediane quadratus
 leverkwabben

Uit dit overzicht wordt duidelijk dat er geen eensluidende gedragslijn bestaat ten opzichte van de chirurgische therapie.

Wel mag men vaststellen dat het attaqueren van de lymphklieren langs de choledochus en resectie van het omentum minus meer toegepast wordt. Gezien het „brave” karakter van het galblaascarcinoom ten aanzien van de lymphogene metastasering, lijkt dit ook een zinnige therapie.

De uitgebreide leverresectie wordt slechts sporadisch in de literatuur gemeld. Opvallend daarbij is de indicatiespreiding over alle vier groepen van het galblaascarcinoom.

De ervaring van de leverresectie is gering en onze kennis berust alleen op casuistische mededelingen. Wij laten ze nu kort samengevat volgen,
 respectievelijk 28 patienten met therapie C
 11 patienten met therapie D
 15 patienten met therapie E.

Cholecystectomy + resectie omentum minus + wigexcisie galblaasbed.
 (28 patienten)

R. B. Fahim	groep I + II	(met uitzondering van papillair carcinoom) 18 patienten: 18 binnen 2 jaar overleden — 7 tumor cysticusstomp — 4 lymphkliertumor rond choledochus — 11 tumoreuze sectievlakken.
R. M. Appleman e.a.	groep I + II + III	2 patienten: 1 patient 27 jaar postoperatief carcinoom van het duodenum 1 patient 9 jaar postoperatief carcinoom van Li + Re ductus hepaticus.
M. Moreno	groep II	1 patient lymphadenectomie in 2e tempo, 12½ jaar postoperatief g.b.
R. O. Wilson	groep III	1 patient 3 jaar postoperatief g.b.
W. Sheinfeld	groep III	1 patient 7 maanden postoperatief aan tumor overleden 3 patienten 3 jaar postoperatief g.b.
L. Masse	groep III	2 patienten: 1 patient ♂ 57 jaar 1½ maand postoperatief overleden, P.A.: levermetastasen 1 patient ♀ 78 jaar 10 maanden postoperatief overleden

Cholecystectomy + resectie omentum minus + resectie linker en rechter paramediane leverkwabben.

J. Stalport	groep III	1 patient 6 maanden postoperatief g.b.
J. J. Chandler	groep II + III	10 patienten alle overleden <2 jaar

Subtotale hepatectomie rechts + lymphkliertoilet.

R. Smith	groep III + IV	(indien meta's beperkt tot rechts) 1 patient longembolie postoperatief P.A.: lever zonder tumor 1 patient 4 jaar postoperatief g.b.
----------	----------------	--

C. Andrews	groep III	1 patient 9 maanden postoperatief overleden
R. D. Brasfield	groep II	1 patient 5 jaar postoperatief g.b. P.A.: papillair carcinoom
A. Nadjafi	groep III	1 patient 8 jaar postoperatief g.b. 1 patient 3 jaar postoperatief g.b.
O. Almersjö e.a.		1 patient 60 jaar na 5 jaar meta's in gland. thyreoidea 1 patient 68 jaar postoperatief over- leden, thrombose vena porta
G. T. Pack	groep II	1 patient 72 jaar ♀ in twee tempi 3 jaar postoperatief overleden meta's longen 1 patient 8 dagen postoperatief over- leden 1 patient na 10 maanden overleden.
V. L. Guyn e.a.		1 patient 67 jaar ♀ overleden hartstilstand door dichtdrukken vena cava inferior 1 patient 68 jaar overleden postoperatief uraemie, hypotensie P.A. sectie: geen tekenen van carci- noom.
A. Prakash	groep II + III	3 patienten >1 jaar postoperatief g.b.
L. Engevik	groep III	1 patient 65 jaar ♀ overleden postoperatief (carcinoomvrij).

Op grond van de kennis van het galblaascarcinoom in het algemeen, de gegevens uit eigen onderzoek en de bestudering van de casuistische mededelingen zou het advies van de schrijver als volgt luiden:

voor Groep I : B

voor Groep II : D

voor Groep III indien doorgroei beperkt is tot galblaasbed van de lever: D

voor Groep IV geen als curatief bedoelde chirurgische ingreep.

B. DE THERAPIE VAN DE METASTASEN VAN HET GALBLAAS-CARCINOOM IN DE LEVER. Groep IV.

I. De chirurgische therapie.

a. Leverresectie.

G. T. Pack (1964), R. Oropenza (1965), A. Brunschwig (1953) beschrijven wel leverresecties voor solitaire metastasen, maar noemen geen voorbeelden voor de levermetastase na galblaascarcinoom.

b. De desarterialisatie van de lever.

A. Nadjafi e.a. (1969) onderzochten in Zwitserland de mogelijkheden van de complete desarterialisatie van de lever. Zij durfden dit nadat ge-

bleken was dat 50% van de zuurstof, benodigd voor het parenchym, uit het porta-systeem kan worden betrokken.

De ontslagadering moet volkomen zijn, mag zich dus niet beperken tot het ligeren aan de arteria hepatica, maar moet gevolgd worden door een doorsnijding van alle ligamenten, welke zich rondom aan de lever hechten en arterien kunnen bevatten (omentum minus, ligamentum falciforme, ligamentum triquetrum).

De ervaring van de schrijvers is gering. Zij behouden de ingreep voor aan groep IV.

S. Bengmark e.a. (1968) zeggen bemoedigende resultaten te zien van deze ingreep bij 25 patienten. Zij stellen zich voor om bovendien via de arteria hepatica cytostatica in te brengen.

II. De radiotherapie.

Alleen W. J. Burdette (1957) en G. D. Strauch (1960) beschrijven een palliatieve bestralingstherapie met röntgen of cobalt bij patienten met plaveiselcelcarcinoom. Voor behandeling van het adenocarcinoom vindt de radiotherapie geen toepassing.

III. De medicamenteuze therapie.

I. M. Ariel (1965), chirurg met veel belangstelling voor de pharmacologie, teamgenoot van G. T. Pack en speciaal belast met de medicamenteuze therapie van het carcinoom, deed een onderzoek met radioactief (J.131) bengaals rood bij 5 patienten met metastasen bij een inoperabel galblaascarcinoom, dit naar analogie van het radioactief jodium voor het thyreoidweefsel. In één geval van obstructie-icterus verdween de jeuk, in één geval van ascites nam deze af en werd de pijn in de leverstreek duidelijk minder. De gamma-activiteit was boven de tumor gemeten groter dan in het omgevende parenchym.

Een tweede injectie met radioactief bengaals rood liet een hogere ontvangst zien dan de eerste.

Een tweede methode werd door hem onderzocht n.l. het in de arteria hepatica invoeren van resp. methotrexate, 5-fluorouracil, idoxuridinum, mechlorethamine, thio-tepa en melphalanum. De arterie wordt bereikt via de rechter arteria gastro-epiploica, welke voor dit doel wordt onderbonden. Meer dan van de chemotherapeutica verwacht (I. M. Ariel 1965) succes van het dagelijks injiceren van stoffen beladen met 50 tot 100 mcurie via de arteria hepatica.

Als vehiculum gebruikt hij daarvoor porseleinballetjes van 60 micron in doorsnede en beladen met radio-actief ythrium 90.

De drie methoden zijn in een experimenteel stadium. Opvallende successen werden bij het galblaascarcinoom niet geboekt.

Bestudering van gegevens uit de literatuur en van eigen materiaal, zowel van de vroege als van de late vormen, geven de onderzoeker de overtuiging dat de uiterst conservatieve houding t.a.v. dit lijden niet altijd de juiste is.

Men zou gerechtigd zijn klinisch te onderzoeken of grote leverresectie en desarterialisatie van de lever en/of arteriële infusietherapie met geëigende cytostatica via de arteria hepatica gunstige resultaten opleveren.

OVER HET VÓÓRKOMEN VAN HET GALBLAASCARCINOOM

„The Incidence”.

BIJ DIEREN.

Bij runderen neemt het galblaascarcinoom 1% van de maligne tumoren in beslag (W. A. Anderson 1958).

Bij de „subhumane primaten” werden in een serie van 75 dieren met maligne tumoren (waarvan zeven metastasering vertoonden) twee adeno-carcinomen van de galblaas gezien en wel bij de Papio-Papio aap.

R. W. O’Gara e.a. (1967) beschrijven de eerste „toevallige vondst” bij een Macaca-mulatta aap van 8 kg. Zij moest een keizersnede ondergaan voor het verwijderen van een foet. Daarbij werd het galblaascarcinoom gevoeld. Het was tevens het eerste dier waarbij een uitgebreide metastasering werd waargenomen (thoracale wervel nr. XII, peritoneum, lever, pancreas, longen, bijnier, musculus sacrospinalis).

BIJ MENSEN.

Wij hebben de bereikbare literatuur vanaf 1950 geraadpleegd. Het gaat om 111 publicaties en 9.012 patienten met primair galblaascarcinoom.

Gewoonlijk wordt het vóórkomen van het galblaascarcinoom uitgedrukt in een verhoudingsgetal met het aantal patienten dat een *galblaasoperatie* onderging, of met het aantal patienten waarbij *obductie* werd verricht.

Binnen de groep van obductiepatienten kan men dan de plaats van het galblaascarcinoom bepalen op de ranglijst van alle carcinomateuze aandoeningen van het menselijk lichaam, of op een ranglijst, uitsluitend van de localisaties in de tractus digestivus.

Ook wordt door sommigen het verhoudingsgetal aangegeven tussen het aantal geobduceerden met galblaascarcinoom en die met galstenen.

M. Schornagel (1955) verzamelde gegevens hieromtrent uit Groningen, Den Haag, Utrecht, Leiden en Rotterdam en kwam — de kinderen tot 1 jaar buiten beschouwing latende — tot 32,1% galstenen en 9,6% galblaascarcinoom over de jaren 1948—1952.

Ook onze gegevens zullen wij op deze wijze presenteren. Behalve de gegevens uit de literatuur vanaf 1950 zullen daarbij ook gegevens gebruikt worden die in Nederland werden verzameld.

Minder vaak wordt de zuivere „incidence” van deze carcinoomlocalisatie onderzocht, d.w.z. het *vóórkomen bij de bevolking* van een bepaalde plaats of regio. Wij hebben the incidence voor de stad Nijmegen uitgerekend.

Bovendien heeft het zin een afzonderlijke relatie uit te drukken met het steenlijden dat bij het carcinoom vaak voorkomt, en met het geslacht van de patient, omdat het vóórkomen bij vrouwen beduidend groter is dan bij mannen.

Interessant ten aanzien van de preventie van het carcinoom is het zoeken naar een grondlijden waar het carcinoom pathogenetisch mee is verbonden. Zeer lang heeft het dragen van galstenen als zulk een grondlijden gefungeerd. In het volgende hoofdstuk zal deze opvatting worden bestreden. Vooruitlopend op de conclusie uit hoofdstuk IV, waarin de chronische en fibroplastische ontstekings toestanden van de galblaaswand als zulk een lijden wordt voorgesteld, zal reeds in dit hoofdstuk de plaats van het carcinoom ten opzichte van dit lijden bepaald worden.

Dit hoofdstuk zal dus de relaties in beeld brengen ten aanzien van:

- A. Patienten, waarbij obductie werd verricht.
- B. Patienten, waarbij operaties werden uitgevoerd aan de extrahepatische galwegen (inclusief de galblaas).
- C. Het geslacht (C₁) en het steenlijden (C₂).
- D. Bevolking van de stad Nijmegen.

A. Patienten, waarbij obductie werd verricht.

1. Uit de literatuur (zie tabel I).

Deze gegevens zijn afzonderlijk in tabel gebracht. Het is moeilijk daaruit conclusies te trekken van statistische waarde. Er zijn vele variabelen. Men ziet in de grote steden de hoogste percentages, maar hier is wellicht ook sprake van een grotere consumptie per inwoner van intramurale gezondheidszorg.

Het minder voorkomen van het galblaascarcinoom bij negers dan bij blanken is bij verschillende levensomstandigheden (lichamelijke arbeid, dieet) zeer duidelijk (Oeganda); bij gelijke levensomstandigheden niet meer aanwezig (Philadelphia U.S.A.). Men komt op een gemiddeld voorkomen van 0,44% galblaascarcinoom bij geobduceerde patienten. (1,53%—0,04%).

Tabel I. Overzicht aantal obducties en het hierbij gevonden aantal galblaascarcinomen uit de literatuur over de periode 1950-1972.

nr. Schrijvers	Jaar-tal	Land van herkomst	Jaren van onderzoek	Aantal obducties	Aantal gal-blaasca.	Per-centage
1. Abel M. R.	1955	Canada	-	12.838	48	0,37
2. Andrews C. e.a.	1969	U.S.A.	59 - 67	2.981	20	0,67
3. Becker B. J. P. e.a.	1952	Z-Afrika				
		Europeanen	36 - 50	4.372	26	0,59
idem		Z-Afrika				
		Negers	36 - 50	4.494	5	0,11
4. Bennett R. C. e.a.	1965	Nw Zeeland	58 - 62	4.381	22	0,50
5. Botticelli A. e.a.	1969	Italië	48 - 64	3.750	33	0,88
6. Cooke L. e.a.	1953	Engeland	47 - 51	1.730	15	0,87
7. Diaz S. I.	1963	El Salvador	51 - 61	1.959	11	0,56

	Jaar- tal	Land van herkomst	Jaren van onderzoek	Aantal obducties	Aantal gal- blaasca.	Per- centage
8. Edmonson H. A.	1964	Washington	-	56.000	203	0,36
9. Fish J. C.	1951	Michigan	-	11.614	37	0,32
10. Frommhold W. B.	1964	W-Duitsland	58 - 63	21.510	269	1,25
11. Jones G. J.	1950	Montreal	26 - 48	8.808	15	0,17
12. Kettunen K.	1958	Finland	47 - 56	2.775	7	0,25
13. Klein B.	1972	U.S.A.	60 - 69	2.139	9	0,42
14. Kulig A.	1964	Polen	39 - 58	24.490	103	0,42
15. Kutschera W.	1958	Oostenrijk	51 - 57	2.286	35	1,53
16. Landsman J. N.	1973	Nederland	52 - 62	3.384	30	0,88
17. Lieber M. M.	1952	Philadelphia				
		Europeanen	20 - 40	26.895	81	0,30
idem		Negers	20 - 50	7.771	20	0,26
18. Milner L. R.	1963	Massachusetts	45 - 60	14.606	66	0,45
19. Mitmaker B. e.a.	1964	Canada	35 - 60	3.178	16	0,50
20. Mohardt J. M. e.a.	1955	N.W.-U.S.A.	32 - 53	11.000	33	0,30
21. Shaper A. G. e.a.	1958	Uganda	50 - 62	7.000	3	0 04
22. Steiner P. E.	1954	Chicago	18 - 47	35.293	145	0,41
23. Torvik A. e.a.	1960	Noorwegen	52 - 57	11.129	39	0,35
24. Tragerman L. J.	1953	Californië	18 - 48	38.757	135	0,35
Totaal			339 jaar	325.140	1426	0,44

*II. De gegevens van patienten te Nijmegen (eigen onderzoek).
Tabel A en B.*

In de periode van onderzoek (1952—1962) werden 3384 obducties verricht waarvan 1993 bij patienten van veertien jaar en ouder, waarvan 1073 mannen en 920 vrouwen. Het aantal obducties bedraagt in dit ziekenhuis¹⁾ gemiddeld 81,4% van het aantal doden, hetgeen blijkt uit het volgende overzicht.

Overzicht van het aantal opnamen, doden en obducties.

Jaar	Totaal aantal opnamen	Totaal aantal doden	% t.a.v. aantal opnamen	Totaal aantal obducties	% t.a.v. aantal doden
1952-1962	142635	4036	2,8	3384	81,4

¹⁾ Sint Canisius Ziekenhuis te Nijmegen.

Het hoge percentage obducties is ontstaan door het meetellen van de 0-jarigen (656) en het grote aantal hersensecties (5%).

(Het ziekenhuis dient als regionaal centrum voor neurochirurgie.)

Het aantal galblaascarcinomen op het aantal obducties — zonder de 0-jarigen — is 1,1%.

Om een indruk te krijgen van het aantal obducties dat bij overledenen boven het 50e levensjaar werd verricht en hoe de leeftijdsverdeling van deze groepen is per 5 levensjaren, werd de volgende tabel samengesteld van de relatie met het galblaascarcinoom (Tabel A).

Daar het galblaascarcinoom zich voornamelijk boven het 50e levensjaar voordoet lijkt het verantwoord het voorkomen boven deze leeftijd te bepalen.

Tabel A. Overzicht aantal overledenen, aantal obducties, aantal patienten met cholelithiasis en aantal galblaascarcinomen in één ziekenhuis¹⁾, verdeeld naar geslacht, leeftijdsgroep van 5 jaar, boven het 50e jaar, over een periode van 10 jaar (1952—1962).

Leeftijd	Geslacht	Aantal overledenen	Aantal obducties	Aantal stenen bij obductie	Aantal galblaascarcinomen bij obductie
50—55	man	121	88	13	0
	vrouw	103	67	24	1
	totaal	224	155	37	1
55—60	man	158	108	15	0
	vrouw	115	72	30	3
	totaal	273	180	45	3
60—65	man	234	151	40	0
	vrouw	174	125	55	4
	totaal	408	276	95	4
65—70	man	211	161	23	1
	vrouw	190	151	64	6
	totaal	401	312	87	7
70—75	man	251	186	48	2
	vrouw	232	186	101	5
	totaal	483	372	149	7
75—80	man	240	127	45	2
	vrouw	185	134	66	3
	totaal	425	261	111	5

Leeftijd	Geslacht	Aantal overledenen	Aantal obducties	Aantal stenen bij obductie	Aantal galblaas-carcinomen bij obductie
80—85	man	163	101	51	1
	vrouw	104	73	32	2
	totaal	267	174	83	3
85—90	man	85	52	20	0
	vrouw	54	32	15	0
	totaal	139	84	35	0
TOTAAL	man	1463	974	231	7
	vrouw	1157	840	411	23
	totaal	2620	1814 (69%)	642 (35%)	30 (1,65%)

¹⁾ Bij het aantal patiënten met galblaascarcinoom zijn zowel de toevallige bij obductie (9 patiënten) als bij operatie gevonden en later geobduceerde patiënten opgenomen (21).

Het voorkomen van het galblaascarcinoom bedraagt 0,88% van het totaal aantal obductiepatiënten; van het aantal obductiepatiënten boven de 50 jaar 1,6% en van het aantal overleden patiënten boven de 50 jaar uit hetzelfde ziekenhuis 1,14%.

Voor mannen en vrouwen zijn de percentages respectievelijk:

0,72% mannen en 2,47% vrouwen (obducties boven 50 jaar)
berekend over patiënten boven de 50 jaar.

Uit het overzicht blijkt tevens dat de relatie tussen de twee groepen t.a.v. de leeftijd ongeveer parallel loopt. De hoogste percentagecijfers liggen in het 55e—60e levensjaar.

Een andere wijze om het voorkomen van het carcinoom voor te stellen is dit te plaatsen op een ranglijst van alle bij obductie gevonden carcinomen van alle localisaties.

Het sectiemateriaal van het St. Canisius Ziekenhuis te Nijmegen over de periode 1952—1962 werd hiertoe gerangschikt (Tabel B₁).

In de ranglijst van alle localisaties staat bij ons het carcinoom van de galblaas op de *zevende* plaats. Gescheiden naar geslacht op de *tiende* plaats bij de mannen en op de *vijfde* plaats bij de vrouwen (Tabel B₃).

In de ranglijst van de tractus digestivus op de *vierde* plaats (Tabel B₂). Gescheiden naar geslacht op de *zesde* plaats bij de mannen, op de *derde* plaats bij de vrouwen (Tabel B₄).

Het aantal patiënten met cholelithiasis boven 50 jaar is 642 bij 30 galblaas-

carcinomen. Rekent men alleen de toevallig bij obductie gevonden galblaascarcinomen dan is het percentage 1,4%.

Rekent men ook de reeds eerder bekende, doch later geobduceerde carcinoompatienten dan is het percentage 4,8% van alle steendragers boven de 50 jaar; voor mannen resp. 3,0% en voor vrouwen 5,6%.

Tabel B₁. Ranglijst van het voorkomen van alle maligne tumoren bij geobduceerde patienten in Nijmegen over de periode 1952—1962.
De ranglijst voor de maligne tumoren is:

	<u>localisatie</u>	<u>aantal patienten</u>
Voor alle carcinomen	1. maag	98
	2. larynx-bronchi-longen	98
	3. colon-rectum	74
	4. mamma	42
	5. cervix	39
	6. pancreas	39
	<u>7. galblaas + galwegen (30 + 8)</u>	<u>38</u>
	8. prostaat + testis	29
	9. lever	21
	10. urineblaas	19
	11. slokdarm	15
	12. nieren	11
	13. thyreoid	6
	14. tong-lip-parotis	6
	15. jejunum	4
	16. duodenum	3

Tabel B₂. Ranglijst van het voorkomen van de maligne tumoren, gelocaliseerd in de tractus digestivus bij geobduceerde patienten in Nijmegen over de periode 1952—1962.

De ranglijst voor de tractus digestivus is als volgt:

1. maag
2. colon-rectum
3. pancreas
4. galblaas + galwegen
5. lever
6. oesophagus
7. tong-lip-parotis
8. jejunum
9. duodenum

Tabel B₃ (vervolg).

Dezelfde ranglijsten verdeeld naar het geslacht zijn voor alle carcinomen:

<u>mannen</u>	<u>aantal patienten</u>	<u>vrouwen</u>	<u>aantal patienten</u>
1. larynx-bronchi-longen	85	1. mamma	40
2. maag	58	2. maag	40
3. colon-rectum	39	3. cervix uteri-ovarium	39
4. prostaat + testis	29	4. colon-rectum	35
5. pancreas	21	5. galblaas + galwegen (25 + 7)	32
6. lever	15	6. pancreas	18
7. urineblaas	13	7. larynx-bronchi-longen	13
8. oesophagus	11	8. lever	6
9. nieren	6	9. urineblaas	6
10. galblaas + galwegen (5 + 1)	6	10. nieren	5
11. tong-lip-parotis	5	11. thyreoid	5
12. jejunum	3	12. oesophagus	4
13. mamma	2	13. duodenum	3
14. thyreoid	1	14. jejunum	1
		15. tong-lip-parotis	1

Tabel B₄ (vervolg).

De ranglijsten voor de maligne tumoren van de tractus digestivus zijn:

<u>mannen</u>	<u>vrouwen</u>
1. maag	1. maag
2. colon	2. colon
3. pancreas	3. galblaas + galwegen (25 + 7)
4. lever	4. pancreas
5. oesophagus	5. lever
6. galblaas + galwegen (5 + 1)	6. oesophagus
7. tong-lip-parotis	7. duodenum
8. jejunum	8. tong-lip-parotis
	9. jejunum

In geen der ranglijsten wordt de volgorde veranderd door het aantal galwegcarcinomen weg te laten. De plaats op de ranglijst voor het galblaascarcinoom komt met die van de Europese statistieken overeen.

B. Patienten, waarbij operaties werden verricht aan de extrahepatische galwegen.

1. Uit de wereldliteratuur (Tabel II)

Het is uit de literatuur niet altijd duidelijk of uitsluitend operaties aan de galblaas zijn bedoeld. Sommige schrijvers tellen de papil van Vater bij de

galwegen en sluiten operaties voor afwijkingen ter hoogte van deze sluitspier in. Anderen beperken zich tot de galblaas zelf en sluiten ingrepen aan choledochus en papil van Vater uit.

De chirurgie aan de galblaas zelf is echter in elke serie zo overheersend dat er — althans voor de benigne afwijkingen — weinig storende invloed is op de totalen.

Opvallend is de grote spreiding van het percentage galblaascarcinomen bij de operatiepatienten. Het laagst is 0,29% van B. P. Colcock (1955) in Boston (U.S.A.), dus lager dan het gemiddelde percentage van de operatiepatienten; het hoogste is 13% van C. Debray (1965) in Parijs (Frankrijk). Dit komt omdat de leeftijd van zijn operatiepatienten meer overeenkomt met die van de carcinoomleeftijd. Zo is bij B. P. Colcock (1955) slechts 20% van het operatiemateriaal boven de 60 jaar gelegen, terwijl bij C. Debray (1965) bijna het gehele materiaal boven de 50 jaar ligt.

Het is daarom verantwoord het percentage galblaascarcinomen te relateren aan het aantal galblaas- en galwegoperaties dat in de galblaascarcinoomleeftijd wordt uitgevoerd.

Het gemiddelde percentage van voorkomen in de literatuur is 1,87% (0,29%—13%).

Tabel II. Overzicht aantal galblaascarcinomen gevonden bij patienten, die een operatie aan de galblaas of galwegen ondergingen uit de literatuur over de periode 1950—1972.

Nr.	Schrijvers	Jaar van publicatie	Land van herkomst	Jaren van onderzoek	Aantal operaties	Aantal galblaas-carcinomen	Percentage
1.	Almersjö O. e.a.	1965	Noorwegen	55 - 63	9.893	66	0,67
2.	Anders W. e.a.	1955	W-Duitsland	46 - 54	104	1	0,96
3.	Andrews C. e.a.	1969	U.S.A.	59 - 67	1.760	45	2,56
4.	Arendshorst J.	1958	Nederland	51 - 56	1.315	19	1,44
5.	Arianoff A. A.	1951	België	46 - 51	116	4	3,45
6.	Arner O. e.a.	1958	Zweden	40 - 57	3.699	49	1,32
7.	Baistrocci J. D.	1961	Argentinië	45 - 53	924	22	2,38
8.	Barbosa E. e.a.	1958	Kansas City	-	1.055	10	0,95
9.	Bennett R. C. e.a.	1965	Nw Zeeland	58 - 62	962	36	3,74
10.	Burckhart T. e.a.	1967	W-Duitsland	51 - 65	2.204	63	2,86
11.	Colcock B. P. e.a.	1955	Boston U.S.A.	50 - 53	1.356	4	0,29
12.	Danzls M.	1951	New York	36 - 50	2.360	32	1,36
13.	Debray C. e.a.	1965	Frankrijk	50 - 62	400	52	13,00
14.	Derman H. e.a.	1961	New York	49 - 60	1.396	19	1,36
15.	Diaz S. I.	1963	El Salvador	51 - 61	935	29	3,10
16.	Fagarasanu I. e.a.	1964	Roemenië	52 - 64	1.200	58	4,83
17.	Filho A. P. e.a.	1954	Brazilië	48 - 54	500	12	2,40
18.	Fitchett C. W. e.a.	1955	Virginia	36 - 52	1.020	29	2,84
19.	Fraisse H. e.a.	1954	Frankrijk	-	197	24	12,18
20.	Fuchs E.	1958	W-Duitsland	48 - 55	266	3	1,13

Nr.	Schrijvers	Jaar van publicatie	Land van herkomst	Jaren van onderzoek	Aantal operaties	Aantal galblaas-carcinomen	Percentage
21.	Gerst P. H.	1961	New York	30 - 60	7.496	132	1,76
22.	Goldenberg I. S.	1953	Connecticut	28 - 53	1.789	30	1,68
23.	Gradisar I. R. e.a.	1970	Ohio U.S.A.	58 - 68	4.000	41	1,03
24.	Grözinger K. H. e.a.	1965	W-Duitsland	43 - 62	2.278	41	1,80
25.	Holmes S. L.	1971	Californië	48 - 69	1.854	44	2,35
26.	Horwitz A. e.a.	1960	Washington	37 - 59	645	20	3,10
27.	Howard M. A.	1952	Oregon	40 - 50	540	22	4,07
28.	Jesseph J. E. e.a.	1958	Washington	48 - 57	519	24	4,62
29.	Jones G. J.	1950	Montreal	26 - 48	3.000	35	1,17
30.	Klein B.	1972	U.S.A.	60 - 69	1.950	24	1,23
31.	Landsman J. N.	1973	Nederland	52 - 62	2.039	55	2,69
32.	Mc Curdy R. E.	1955	Colorado	47 - 54	425	12	2,82
33.	Mc Laughlin C. W.	1964	Omaha U.S.A.	-	1.049	22	2,10
34.	Madlener M. M.	1951	Nederland	39 - 48	508	10	1,97
35.	Marcial-Rojas R. A. e.a.	1961	Puerto Rico	10 jaar	2.813	38	1,35
36.	Marshall S. F. e.a.	1964	Massachusetts	34 - 56	6.871	81	1,18
37.	Mitmaker B. e.a.	1964	Canada	35 - 60	1.846	62	3,36
38.	Mogena H. G.	1956	Spanje	-	882	22	2,49
39.	Mohardt J. M. e.a.	1955	N.W.-U.S.A.	32 - 53	2.000	33	1,65
40.	Moreno- Castellanos M. e.a.	1966	Mexico	59 - 64	1.055	17	1,61
41.	Muto M. e.a.	1959	Japan	17 jaar	263	24	9,13
42.	Nadjafi A. e.a.	1969	Zwitserland	52 - 66	3.000	100	3,33
43.	Nordeck E. e.a.	1969	W-Duitsland	52 - 68	1.418	20	1,41
44.	Proscia H. e.a.	1968	Italië	53 - 66	1.116	39	3,49
45.	Rey A. M. e.a.	1960	Argentinië	53 - 59	859	21	2,44
46.	Rivkin L. M.	1955	New York	35 - 55	2.250	52	2,31
47.	Roberts B.	1954	Pennsylvanië	40 - 52	2.826	45	1,59
48.	Russell R. W.	1950	Cleveland U.S.A.	32 - 48	1.488	29	1,95
49.	Sawyer C. D. e.a.	1956	New York	39 - 53	1.752	27	1,54
50.	Schneiderbaur A. e.a.	1961	Oostenrijk	40 - 60	7.254	78	1,08
51.	Siewers R. e.a.	1968	W-Duitsland	53 - 67	3.462	120	3,47
52.	Smith R. e.a.	1960	Engeland	-	1.904	29	1,52
53.	Spohn K. e.a.	1965	W-Duitsland	60 - 65	2.175	69	3,17
54.	Tanga M. R. e.a.	1970	Canada	35 - 67	5.308	43	0,81
55.	Thorbjarnarson B.	1960	New York	26 jaar	4.821	90	1,87
56.	Tragerman L. J.	1953	Californië	18 - 48	2.011	38	1,89
57.	Ulin A. W. e.a.	1961	U.S.A.	-	500	14	2,80
58.	Weyer A. G.	1954	W-Duitsland	00 - 53	8.100	158	1,95
59.	White T. T.	1956	U.S.A.	40 - 49	2.507	52	2,07
Totaal				759 jaren	128.235	2390	1,87

II. De gegevens van patienten uit Nijmegen¹⁾ (eigen onderzoek).

Tabel C.

Het aantal patienten dat een operatie aan de galblaas onderging bedroeg over de periode 1952—1962 2039, te weten 318 mannen en 1721 vrouwen. Daarvan waren 1034 jonger dan 50 jaar en 1005 ouder dan 50 jaar (zie tabel C).

Tabel C. Het patientenmateriaal van de afdeling chirurgie (St. Canisius Ziekenhuis te Nijmegen) met galblaaspathologie, verdeeld naar leeftijdsopbouw en geslacht.

Leeftijd	man		vrouw		Galblaas-carcinoom		Totaal aantal galblaas-operaties	Totaal aantal galblaas-carcinomen	
		%		%	man	vrouw			%
15—20	2		16		0	0	18		
20—25	2		35		0	0	37		
25—30	5		74		0	0	79		
30—35	19		143		0	0	162		
35—40	12		126		0	0	138		
40—45	28		166		0	0	194		
45—50	69		337		0	0	406		
50—55	33	14,16	200	85,84	0	5	233	5	1,5
55—60	34	14,66	198	85,34	1	11	232	12	5,2
60—65	38	19,19	160	80,81	1	9	198	10	5
65—70	27	18,37	120	81,63	0	9	147	9	6,1
70—75	29	30,21	67	69,79	2	9	96	11	11,4
75—80	9	15,79	48	84,21	2	4	57	6	10,5
80—85	9	27,27	24	72,73	0	1	33	1	3
85—00	2	22,22	7	77,78	1	0	9	1	11,1
Totaal	318	15,50	1721	84,40	7	48	2039	55	2,7
Galblaas-carcinoom	7	12,73	48	87,27			55		

¹⁾ St. Canisius Ziekenhuis te Nijmegen.

Bij deze patienten werden 55 galblaascarcinomen gevonden, die histologisch werden bevestigd. Op 2039 operaties dus 55 carcinomen = 2,7%. Spijst men het voorkomen toe naar de carcinoomleeftijd boven de 50 jaar dan gaat het om 1005 patienten en is het getal 5,4%.

Voor de praktijk wil dat zeggen dat de chirurg in dit ziekenhuis op iedere 37 ingrepen aan galblaas en galwegen 2 galblaascarcinomen mag verwachten bij operatiepatienten boven de 50 jaar.

C. Relatie voorkomen galblaascarcinoom met geslacht van de patient (C1) en de cholelithiasis (C2).

Bekend is dat het galblaascarcinoom meer voorkomt bij vrouwen dan bij mannen, dat naast het carcinoomlijden bij een groot aantal van de patienten ook een galsteenlijden aanwezig is en dat de leeftijd van patienten met galblaascarcinoom bijna altijd boven de 50 jaar ligt.

Wat de leeftijd betreft zijn er enkele, zij het zeldzame, uitzonderingen:

R. Rudolph (1972) beschrijft een meisje van 11 jaar en A. Biering (1946) een meisje van 13 jaar met een galblaascarcinoom.

Bij de tweede bestond een korte, foudroyant verlopende ziekte. Er waren veel metastasen. Bij de eerste was het proces tot de galblaas beperkt en leefde het patientje 21 maanden na de operatie zonder tekenen van metastasen of locale uitbreiding. Er waren geen galstenen.

R. C. Brown e.a. (1958) zochten de literatuur na. Zij vonden drie galblaascarcinoompatienten in de kinderleeftijd, resp. 13, 14 en 17 jaar oud.

Wat het galsteenlijden betreft valt te zeggen dat in slechts zeer weinig publicaties ook dit concomitterend lijden naar geslacht wordt onderverdeeld. Waar dat wel gebeurt blijkt dat bij mannen met galblaascarcinoom minder galstenen worden aangetroffen dan bij vrouwen met hetzelfde lijden. (J. Hart 1972).

In een klein aantal publicaties wordt aangegeven dat het niet altijd mogelijk is de aanwezigheid van stenen in de tumoreuze galblaas vast te stellen, vooral niet wanneer bij laparotomie een inoperabele tumor wordt aangetroffen. Men moet dus aannemen dat bij andere auteurs in de groep „niet aanwezige stenen” ook deze dubieuze waarnemingen zijn opgenomen.

Zo zal over de gehele serie het werkelijke aantal patienten, bij wie stenen aanwezig waren in de carcinomateuze galblaas, hoger zijn dan de aangegeven aantallen.

Wij zullen deze twee relaties afzonderlijk nagaan in de literatuur van 1950—1972.

C1. De relatie van het galblaascarcinoom met *het geslacht* van de patient (Tabel III).

De schattingen naar de mate van voorkeur van het galblaascarcinoom voor het vrouwelijk geslacht lopen wat uiteen.

In tabel III hebben wij de percentages berekend uit de literatuurgegevens over de jaren 1950—1972.

Tabel III Overzicht van het aantal galblaascarcinomen in de literatuur, verdeeld naar geslacht en percentage

Nr	Schrijver	Jaar van publicatie	Land van herkomst	Totaal aantal carcinomen	Man %	Vrouw %
1	Abell M R	1955	Canada	48	16 33,33	32 66,66
2	Anders W e a	1955	W-Duitsland	1	0 0,0	1 100,0
3	Andrews C e a	1959	U S A	45	12 26,67	33 73,33
	idem	1959	idem	20	6 30,0	14 70,0
4	Appleman R M e a	1963	Minnesota	21	4 19,05	17 80,95
5	Arianoff A A	1951	Belgie	4	1 25,0	3 75,0
6	Arner O e a	1958	Zweden	49	10 20,41	39 79,59
7	Baistrocchi J D e a	1961	Argentinië	22	4 18,18	18 81,82
8	Barbosa E e a	1958	Kansas City	10	0 0,0	10 100,0
9	Becker B J P e a	1952	Z-Afrika			
			Europeanen	26	8 30,77	18 69,23
	idem	1952	Negers	5	3 60,0	2 40,0
10	Bennett R C e a	1965	Nw Zeeland	58	15 25,86	43 74,14
11	Bicalho S A e a	1966	Brazilië	47	19 40,43	28 59,57
	idem	1966	idem	37	7 18,92	30 81,08
12	Bossart P A e a	1962	New York	76	24 31,58	52 68,42
13	Botticelli A e a	1963	Italië	33	7 21,21	26 78,79
14	Burckhart T e a	1967	W-Duitsland	63	4 6,35	59 93,65
15	Burdette W J	1957	U S A	74	23 31,08	51 68,92
16	Cardinal J.	1953	Frankrijk	27	2 7,44	25 92,56
17	Chandler J J e a	1963	Oregon	66	24 36,36	42 63,63
18	Cooke L e a	1953	Engeland	15	8 53,33	7 46,66
19	Danzis M	1951	New York	32	3 9,38	29 90,62
20	Debray C e a	1965	Frankrijk	52	11 21,15	41 78,85
21	Demeulenaere L	1950	Belgie	8	0 0,0	8 100,0
22	Denbesten L e a	1965	Iowa	141	43 30,50	98 69,50
23	Derman H e a	1961	New York	19	3 15,79	16 84,21
24	Diaz S I	1963	El Salvador	40	3 7,50	37 92,50
25	Edmonson H A	1964	Washington	203	69 33,99	134 66,01
26	Etala E	1957	Buenos Aires	56	9 16,07	47 83,93
27	Fagarasanu I e a	1964	Roemenië	58	10 17,24	48 82,76
28	Filho A P e a	1954	Brazilië	12	1 8,33	11 91,66
29	Fish J C	1951	Michigan	37	12 32,43	25 67,57
30	Fitchett C W e a	1955	Virginia	29	3 10,34	26 89,66
31	Fraisse H e a	1954	Frankrijk	24	4 16,67	20 83,33
32	Frommhold W B	1964	W-Duitsland	269	45 16,73	224 83,27
33	Fuchs E	1958	W-Duitsland	3	0 0,0	3 100,0
34	Gerst P H	1961	New York	132	28 21,21	104 78,79
35	Glenn F	1953	New York	56	15 26,79	41 73,21
36	Gradisar I R e a	1970	Ohio	41	10 24,39	31 75,61
37	Grozinger K H e a	1965	W-Duitsland	41	11 26,83	30 73,17
38	Hart J e a	1972	Israel	345	59 17,1	286 82,9
39	Heisig N e a	1965	W-Duitsland	13	4 30,77	9 69,23

Nr	Schrijver	Jaar van publicatie	Land van herkomst	Totaal aantal carcinomen	Man %	Vrouw %
40	Holmes S L	1971	California	72	24 33,31	48 66,69
41	Horwitz A e a	1960	Washington	20	3 15,00	17 85,0
42	Howard M A	1952	Oregon	22	8 36,36	14 63,74
43	Jesseph J E e a	1958	Washington	24	10 41,67	14 58,33
44	Jones G J	1950	Montreal	50	14 28,0	36 72,0
45	Kettunen K	1958	Finland	7	3 42,86	4 57,14
46	Klein B	1972	U S A	28	5 17,9	23 82,1
47	Klein H	1958	Strassbourg	15	4 26,67	11 73,33
48	Korn H M	1956	Australie	27	10 37,04	17 62,96
49	Krain L S	1972	Californie	1808	628 34,73	1180 65,27
50	Kulig A	1964	Polen	103	19 18,45	84 81,55
51	Kutschera W	1958	Oostenrijk	35	7 20,0	28 80,0
52	Landsman J N	1973	Nederland	117	18 15,4	99 84,6
53	Lerner		Duitsland	35	5 14,29	30 85,71
54	Levrat M e a	1965	Frankrijk	45	4 8,89	41 91,11
55.	Lieber M M	1952	Philadelphia			
			Europeanen	81	39 48,15	42 51,85
	idem		Negers	20	8 40,0	12 60,0
56	Litwin M S	1967	Boston	78	14 17,95	64 82,05
57	Mc Curdy R E	1955	Colorado	12	3 25,0	9 75,0
58	Mc Laughlin Ch W	1964	Omaha	22	5 22,73	17 77,27
59	Marcial-Rojas R A e a	1961	Puerto-Rico	38	6 15,79	32 84,21
60	Marschall S E e a	1957	Massachusetts	81	17 20,99	64 79,01
61	Milner L R	1963	Massachusetts	66	16 24,24	50 75,76
62	Mitmayer B e a	1964	Canada	62	10 16,13	52 83,87
63	Mogena H G	1956	Spanje	22	7 31,82	15 68,18
64	Mohardt J M e a	1955	N W -U S A	33	33 100,0	0 0,0
65	Moreno-Castellanos M e a	1966	Mexico	17	2 11,76	15 88,24
66	Muller V	1967	Oostenrijk	28	6 21,43	22 78,57
67.	Nadjafl A e a	1969	Zwitserland	100	33 33,00	67 67,0
68	Nordeck E e a	1969	W-Duitsland	20	0 0,0	20 100,0
69	Portwich F e a	1955	W-Duitsland	34	8 23,53	26 76,47
70	Prakash A	1965	New-Delhi	27	8 29,63	19 70,37
71	Proscia H e a	1968	Italië	39	10 25,64	29 74,36
72	Reifferscheid M	1959	W-Duitsland	892	183 20,52	709 79,48
73	Rey A M e a	1960	Argentinië	21	6 28,57	15 71,43
74	Rivkin L M	1955	New York	52	5 9,62	47 90,38
75	Roberts B	1954	Pennsylvanie	45	11 24,44	34 75,56
76	Robertson W A e a	1967	U S A	52	15 28,85	37 71,15
77	Russell R W	1950	Cleveland	29	6 20,69	23 79,31
78	Sainburg F P	1948	New York	75	12 16,0	63 84,0
79	Salmon P A	1966	U S A	83	26 31,33	57 68,67
80	Schneiderbauer A e a	1961	Oostenrijk	78	16 20,51	62 79,49
81	Shaper A G e a	1958	Uganda	3	2 66,67	1 33,33
82	Siewers R e a	1968	Duitsland	120	24 20,0	96 80,0

Nr. Schrijver	Jaar van publicatie	Land van herkomst	Totaal aantal carcinomen	Man %	Vrouw %
83. Smith R. e.a.	1964	Engeland	29	8 27,59	21 72,41
84. Soila P. e.a.	1963	Finland	22	4 18,18	18 81,82
85. Spohn K. e.a.	1965	W-Duitsland	69	15 21,74	54 78,26
86. Starr J. E. e.a.	1929	Minnesota	56	12 21,43	44 78,57
87. Steiner P. E.	1954	Chicago	145	52 35,86	93 64,14
88. Strauch G. O. e.a.	1960	Rhode Island	70	16 22,86	54 77,14
89. Strohl E. L. e.a.	1957	Illinois	50	16 32,0	34 68,0
90. Suma F. N. e.a.	1951	Ohio	47	9 19,15	38 80,85
91. Tabet B. J.	1960	Ohio	47	12 25,53	35 74,47
92. Tanga M. R. e.a.	1970	Canada	43	14 32,56	29 67,44
93. Thorbjarnarson B.	1960	New York	90	25 27,78	65 72,22
94. Torvik A. e.a.	1960	Noorwegen	39	3 7,69	36 92,31
95. Tragerman L. J.	1953	Californië	173	55 31,79	118 68,21
96. Ulin A. W. e.a.	1961	U.S.A.	14	1 7,14	13 92,86
97. Vaittinen E.	1970	Finland	390	42 10,77	348 89,23
98. Vismans J. B. M.	1943	Nederland	15	0 0,0	15 100,0
99. Warren K. W. e.a.	1968	Ohio	105	27 25,71	78 74,29
100. Weyer A. G.	1954	W-Duitsland	158	29 18,35	129 81,65
101. Wieberdink J.	1950	Nederland	100	11 11,0	89 89,0
TOTAAL			8658	2184 25,22	6474 74,77

In dit overzicht ziet men een gemiddelde geslachtsverhouding van 23,1⁰/o mannen en 76,9⁰/o vrouwen.

Interessant is de waarneming dat in de Europese landen het aantal vrouwen met galblaascarcinoom in bijna alle publicaties 10⁰/o hoger ligt dan bij patienten uit Noord-Amerikaanse staten.

Werelddeel	Totaal aantal patienten	Mannen	Vrouwen
Noord-Amerika	2788	763 (27,3 ⁰ /o)	2025 (72,7 ⁰ /o)
Europa	2998	560 (18,6 ⁰ /o)	2438 (81,4 ⁰ /o)

Men kan (na sterk vereenvoudigen) voor Noord-Amerika een verhouding van 1 : 3 vaststellen en voor Europa 1 : 4.

Deze waarneming suggereert dat de relatie tussen galblaascarcinoom en geslacht dus geen constante is. Het land van herkomst is duidelijk van invloed.

C2. De relatie van het galblaascarcinoom en de cholelithiasis.

Het voorkomen van stenen bij galblaascarcinoom wordt zo vaak waargenomen dat sommige auteurs aan deze stenen een primaire plaats toekennen bij het ontstaan van het carcinoom. Het percentage cholelithiasis onder de galblaascarcinoompatienten is echter nogal wisselend. Wij hebben deze percentages berekend uit de publicaties over het galblaascarcinoom van 1950—1972 (zie Tabel IV).

Tabel IV. Het voorkomen van cholelithiasis bij patienten met galblaascarcinoom, gerelateerd aan het land van herkomst van de patient. (Wereldliteratuur 1950-1972).

Nr.	Schrijver	Jaar van publicatie	Land van herkomst	Totaal aantal carcinomen	Stenen in de galblaas %
1.	Abell M. R.	1955	Canada	48	35 72,92
2.	Andrews C. e.a.	1959	U.S.A.	45	37 82,22
	idem	1959	idem	20	16 80,0
3.	Appleman R. M. e.a.	1963	Minnesota	21	20 95,24
4.	Arner O. e.a.	1958	Zweden	49	31 63,27
5.	Baistrocchi J. D. e.a.	1961	Argentinië	22	13 59,09
6.	Barbosa E. e.a.	1958	Kansas City	10	6 60,0
7.	Becker B. J. P. e.a.	1952	Z-Afrika		
			Europeanen	26	25 96,15
	idem	1952	Negers	5	1 20,0
8.	Bennett R. C. e.a.	1965	Nw.Zeeland	58	30 51,72
9.	Bicalho S. A.	1966	Brazilië	47	29 61,70
	idem	1966	idem	37	24 64,86
10.	Bossart P. A. e.a.	1962	New York	76	69 90,79
11.	Botticelli A. e.a.	1963	Italië	33	31 93,94
12.	Burckhart T. e.a.	1967	W-Duitsland	63	33 52,38
13.	Burdette W. J.	1957	U.S.A.	74	41 55,41
14.	Cardinal J.	1953	Frankrijk	27	11 40,74
15.	Chandler J. J. e.a.	1963	Oregon	66	42 63,64
16.	Childs S. B. e.a.	1952	Colorado	15	10 66,66
17.	Colcock B. P. e.a.	1955	Boston	4	4 100,0
18.	Cooke L. e.a.	1953	Engeland	15	6 40,0
19.	Danzis M.	1951	New York	32	31 96,88
20.	Debray C. e.a.	1965	Frankrijk	52	34 65,38
21.	Demeulenaere L.	1950	België	8	8 100,0
22.	Denbesten L. e.a.	1965	Iowa	141	112 79,43
23.	Derman H. e.a.	1961	New York	19	15 78,95
24.	Edmonson H. A.	1964	Washington	203	162 79,80
25.	Fagarasanu I. e.a.	1964	Roemenië	58	46 79,31
26.	Filho A. P. e.a.	1954	Brazilië	12	8 66,67
27.	Fitchett C. W. e.a.	1955	Virginië	29	18 62,07
28.	Fraisse H. e.a.	1954	Frankrijk	24	24 100,0
29.	Fuchs E.	1958	W-Duitsland	3	3 100,0
30.	Gerst P. H.	1961	New York	132	89 67,42
31.	Gradisar I. R.	1970	Ohio	41	28 68,29
32.	Hart J.	1972	Israel	187	142 81,3
33.	Heissig N. e.a.	1965	W-Duitsland	13	8 61,54
34.	Holmes S. L. e.a.	1971	Californië	72	57 80,0
35.	Horwitz A. e.a.	1960	Washington	20	19 95,0
36.	Howard M. A.	1952	Oregon	22	19 86,36
37.	Jesseph J. E. e.a.	1958	Washington	24	15 62,50
38.	Kettunen K.	1958	Finland	7	3 42,86
39.	Klein B.	1972	U.S.A.	28	26 92,85
40.	Klein H.	1958	Strassbourg	15	14 93,33

Nr	Schrijver	Jaar van publicatie	Land van herkomst	Totaal aantal carcinomen	Stenen in de galblaas	%
41	Korn H M e a.	1956	Australië	27	14	51,85
42	Kulig A	1964	Polen	103	55	53,40
43.	Kutschera W	1958	Oostenrijk	35	27	77,14
44	Landsman J N	1973	Nederland	55	35	63,64
	idem		idem	38	34	89,47
45	Lerner		Duitsland	35	23	65,71
46	Levrat M e a	1965	Frankrijk	45	29	64,44
47.	Lieber M M	1952	Philadelphia			
	idem		Europeanen	81	46	56,79
	idem		Negers	20	6	30,0
48.	Litwin M S	1967	Boston	78	53	67,95
49	Mc Curdy R E	1955	Colorado	12	12	100,0
50	Mc Laughlin Ch W	1964	Omaha	22	22	100,0
51.	Marcial-Rojas R A e a.	1961	Puerto-Rico	38	32	84,21
52.	Marschall S F e a	1957	Massachusetts	81	42	51,84
53	Milner L R	1963	Massachusetts	66	52	78,79
54	Mitmaker B e a.	1964	Canada	16	15	93,75
	idem		idem	62	42	67,74
55.	Mogena H G	1956	Spanje	22	22	100,0
56	Mohardt J M e a	1955	N W -U S A.	33	28	84,85
57.	Moreno-Castellanos M	1966	Mexico	17	17	100,0
58.	Muller V	1967	Oostenrijk	28	14	50,0
59	Muto M e a	1959	Japan	24	15	62,50
60.	Nadjafi A e a	1969	Zwitserland	100	62	62,0
61	Nordeck E e a.	1969	W-Duitsland	20	8	40,0
62	Peloquin A e a	1967	Canada	45	38	84,44
63	Proscia H e a	1968	Italië	39	32	82,05
64	Reifferscheid M.	1959	W-Duitsland	892	669	75,0
65.	Rey A M e a	1960	Argentinië	21	7	33,33
66	Wieberdink J.	1950	Nederland	100	79	79,0

Het aantal patiënten met galsteenlijden bedraagt 3866, ofwel 70,69% van alle patiënten met galblaascarcinoom (5469 patiënten).

De uitersten voor het samengaan zijn 100% en 20%. Deze grote spreiding doet twijfelen aan een relatie galsteenlijden en galblaascarcinoom. Rangschikt men nu ook deze gegevens naar werelddeel van herkomst van de patiënt dan blijkt dat het percentage cholelithiasis in Noord-Amerika bijna 4% lager ligt dan bij patiënten uit Europa.

Werelddeel van herkomst	Totaal aantal patiënten met galblaascarcinoom	Aantal patiënten met bovendien cholelithiasis	%
Noord-Amerika	2522	1702	67,5
Europa	2550	1818	71,3

Een hoger percentage cholelithiasis bij de Europeanen volgt zondermeer uit het hoger percentage vrouwen onder de Europese galblaascarcinoompatiënten, indien men er van uitgaat dat in het algemeen het steenlijden bij

vrouwen ruim tweemaal zo hoog is als bij de mannen.

Er is dus wel een relatie geslacht en cholelithiasis, maar geen eenvoudige relatie geslacht-galblaascarcinoom en ook geen eenvoudige relatie cholelithiasis-galblaascarcinoom.

Men denkt hier aan de onderzoeken van H. C. Fisher e.a. (1951) die menen dat het proces van steenvorming bij mannen door andere chemische stoffen (galzuren) beïnvloed wordt dan bij vrouwen.

D. Het voorkomen van het galblaascarcinoom in de stad Nijmegen.

Over de onderzoeksperiode 1952—1962 werden de gegevens van alle patiënten met histologisch bevestigd galblaascarcinoom van de stad Nijmegen verzameld.

Bij het bevolkingsregister werd de leeftijdsopbouw van de bevolking opgevraagd over de periode 1952—1962. De totale bevolking per jaar en per geslacht bestond uit een gemiddeld aantal inwoners in deze tien jaar van 125.000 met 2% meer vrouwen dan mannen, waarvan 25.000 inwoners boven de 50 jaar. Het verschil tussen het aantal mannelijke en vrouwelijke inwoners neemt boven het 50e levensjaar geleidelijk toe tot 20%.

Het aantal patiënten met galblaascarcinoom, wonende in Nijmegen, bedroeg 46 over dezelfde tien jaar; 9 mannen en 37 vrouwen, met een gemiddelde van 4,6 per jaar.

In de onderzoeksperiode (1952—1962) werden per jaar bij de bevolking van de stad Nijmegen één man en vier vrouwen het slachtoffer van deze ziekte. Bij het klimmen der leeftijd neemt de omvang van de bevolking relatief sterker af dan het aantal patiënten met galblaascarcinoom, terwijl voor de mannen de relatief sterkere daling in de bevolking niet in het verloop van de populatie van galblaascarcinoompatiënten is terug te vinden.

In tegenstelling tot gegevens uit de literatuur, waar men op grond van ziekenhuisgegevens alleen, dus zonder achtergrond van bevolkingsopbouw, aanneemt dat tussen 60 en 65 jaar het carcinoom het meest voorkomt en daarna vermindert, is uit ons onderzoek duidelijk dat met het stijgen van de leeftijd de kans op ontwikkeling van een galblaascarcinoom toeneemt. Het aantal galblaascarcinoompatiënten is echter veel te klein om voor deze suggestieve bevindingen enige statistische steun te verkrijgen. Toch lijkt het de moeite waard om deze bevindingen in grotere series na te gaan.

Samenvattend zijn de uitkomsten van dit hoofdstuk:

A. Voorkomen bij obductiepatiënten:

- | | |
|-----------------------|------------------|
| I. in de literatuur | 0,44% (0,4—1,53) |
| II. in ons onderzoek | 1,1 % |
| idem boven de 50 jaar | 1,65% |

B. Voorkomen in operatiemateriaal:

- | | |
|-----------------------|-----------------|
| I. in de literatuur | 1,87‰ (0,28—13) |
| II. in ons onderzoek | 2,70‰ |
| idem boven de 50 jaar | 5,40‰ |

C. Cholelithiasis en geslacht:

- C₁ geslacht: 31,5‰ mannen, 68,5‰ vrouwen (literatuur)
C₂ cholelithiasis: 70,69‰ cholelithiasis aanwezig (literatuur)

OVER DE PATHOGENESE VAN HET GALBLAASCARCINOOM

„It is doubtful if carcinoma ever starts in a healthy gallbladder”.

C. F. Illingworth 1935.

- A. De rol van de cholelithiasis.
- B. De rol van de cholecystitis.
- C. De eerste fasen van het galblaascarcinoom.

Inleiding.

Terwijl in het tweede hoofdstuk de plaats werd aangegeven, die de benigne nieuwvormingen van de galblaas (poliep, papilloom) in de pathogenese van het carcinoom inneemt, zal in de eerste twee paragrafen van dit hoofdstuk worden nagegaan of voor de cholelithiasis, respectievelijk de cholecystitis een plaats moet worden ingeruimd bij de ontstaanswijze van het primaire galblaascarcinoom.

Daarbij wordt er van uitgegaan dat de cholelithiasis en de cholecystitis histologisch twee goed te onderscheiden ziektebeelden zijn. Dat wil dus zeggen dat er een cholelithiasis kan bestaan zonder enige ontsteking van de galblaaswand en dat er een cholecystitis kan bestaan zonder enige steenvorming.

In de derde paragraaf zullen de eerste stadia van het galblaascarcinoom worden bestudeerd, dus het carcinoom in situ en het carcinoom met geringe infiltratie. Door deze drie benaderingswijzen wordt getracht een beter inzicht te verkrijgen in het ziektebeeld van het primaire galblaascarcinoom.

A. De cholelithiasis en het carcinoom van de galblaas.

Eigenlijk had men de eerste maal dat een galblaascarcinoom zonder stenen werd gevonden de directe relatie steen—carcinoom in twijfel moeten trekken.

Ook S. Sherlock (1968) zegt dat er nooit een causaal verband is gevonden. H. Klein (1958) en J. F. Linsman (1959) daarentegen blijven volhouden dat er altijd stenen bij het carcinoom betrokken zijn, maar dat deze stenen bij een aantal patienten langs de galwegen, of eventueel via de galblaasfistels, worden afgedreven.

J. F. Linsman (1959) laat op twee röntgenfoto's inderdaad een galblaas zien van een 65-jarige vrouw, welke galblaas zich in het verloop van vier jaar van tien stenen, met doorsneden van 7 tot 9 millimeter, heeft ontdaan.

Iedere röntgenoloog kent ongetwijfeld een aantal gevallen, waarbij het-

zelfde is gebeurd, maar het percentage ten overstaan van de gehele groep galsteendragers staat in geen verhouding tot het percentage galblaascarcinomen zonder stenen.

Sommigen, zoals P. Chene (1954) laten in het midden of de steen in het verloop van het carcinoomproces of het carcinoom in het verloop van het steenproces ontstaat. Men blijft „de indruk krijgen” of „het gevoel houden” dat er een pathogenetische samenhang moet zijn tussen steen en carcinoom. Achteraf blijkt het een historisch misverstand te zijn, waarbij de wens de vader is geweest van een simpele gedachte.

Wij zullen trachten deze relatie steen—carcinoom vooralsnog te ontkoppelen en wel op de volgende zes argumenten:

1ste argument:

De vaststaande relaties van cholelithiasis met geslacht (a) en ras (b) van de patient gelden niet voor het galblaascarcinoom.

a. Geslacht (eigen onderzoek)

I. Bij geobduceerde patienten is de verhouding tussen de twee geslachten bij patienten lijdende aan cholelithiasis 1 : 2 en de verhouding tussen de twee geslachten bij patienten lijdende aan galblaascarcinoom 1 : 4 niet dezelfde. Ook in de literatuur vindt men zulke verschillen.

	man	%	vrouw	%	totaal	%
geobduceerde patienten						
50 jaar en ouder met galstenen	231	36	411	64	642	100
met galblaascarcinoom	6	20	24	80	30	100

Men zou nog kunnen stellen dat de verhouding niet zo eenvoudig behoeft te zijn, maar dan moet er tussen de twee aangegeven verhoudingen wel een vaste relatie bestaan. (Ook hier geldt, dat de getallen te klein zijn.)

II. Er is geen vast percentage steenlijden bij patienten met galblaascarcinoom.

Wij hebben dit voor het vrouwelijk geslacht uitgerekend bij die patienten-series uit de wereldliteratuur, die meer dan 40 patienten met galblaascarcinoom bevatten. We hebben twee groepen gemaakt. In de eerste groep (groep I) is het percentagegetal vrouwen uit de beschreven patientenreeks hoger dan het percentage cholelithiasis uit dezelfde reeks; in de tweede groep (groep II) juist lager (zie tabel VI).

Het ware eenvoudiger geweest indien de auteurs het voorkomen van stenen per geslacht hadden aangegeven. Dit komt echter bij uitzondering voor. Men zou bij een vaste relatie steen—carcinoom mogen verwachten dat in series met een hoog percentage vrouwen ook een hoog percentage stenen voorkomt. Dit is niet het geval.

Let men op het land, waaruit de patientenreeks afkomstig is, dan valt het op dat de eerste groep voornamelijk in het Noord-Amerikaanse, de tweede in het Europese werelddeel is gelegen. Hiermede is de directe relatie tussen

galstenen en galblaascarcinoom vervallen.

Tabel VI. Vergelijking percentage vrouwen en percentage stenen bij series met meer dan 40 patienten met galblaascarcinoom per serie.

Groep I: Percentage vrouwen hoger dan percentage cholelithiasis.			Groep II: Percentage vrouwen kleiner dan percentage cholelithiasis.		
Schrijver	Land van herkomst	Percentage-verschil	Schrijver	Land van herkomst	Percentage-verschil
Abel M. R.	Canada	6%	Arner O.	Zweden	16%
Andrews C.	U.S.A.	7%	Bennett R. C.	Nw.Zeeland	23%
Bicalho S. A.	Brazilië	2%	Burckhart T.	W-Duitsland	41%
Bossart P. A.	New York	22%	Burdette W. J.	U.S.A.	13%
Chandler J. J.	Oregon	0,1%	Debray C.	Frankrijk	13%
Denbesten L.	Iowa	10%	Fagarasanu I.	Roemenië	3%
Edmonson H. A.	Washington	13%	Gerst P. H.	New York	11%
Lieber M. M.	Philadelphia	5%	Gradisar I. R.	Ohio	7%
Milner L. R.	Massachusetts	3%	Kulig A.	Polen	28%
Salmon P. A.	U.S.A.	3%	Landsman J. N.	Nederland	15%
Starr J. E.	Minnesota	16%	Lerner	Duitsland	20%
Suma F. N.	Ohio	7%	Levrat M.	Frankrijk	27%
Tabet B. J.	Ohio	13%	Litwin M. S.	Boston	15%
Tanga M. R.	Canada	0%	Marshall S. F.	Massachusetts	28%
Tragerman L. J.	Californië	11%	Mitmaker B.	Canada	15%
			Nadjafi A.	Zwitserland	5%
			Rivkin L. M.	New York	12%
			Roberts B.	Pennsylvanië	2%
			Robertson W. A.	U.S.A.	12%
			Sainburg F. P.	New York	11%
			Schneiderbaur A.	Oostenrijk	10%
			Siewers R.	W-Duitsland	7%
			Spohn K.	W-Duitsland	12%
			Strauch G. O.	Rhode Island	25%
			Thorbjarnarson B.	New York	12%
			Torvik A.	Noorwegen	5%
			Vaittinen E.	Finland	31%
			Warren K. W.	Ohio	20%

b. Ras - steen - carcinoom.

Dank zij de geografische geneeskunde kan de volgende critiek geleverd worden. We wisten uit eigen ervaring met R. Owor (1964), dat bij de autochtone bevolking van W-Afrika zeer weinig galstenen voorkwamen, mits de bevolking zich maar ver hield van de Europese eet- en leefwijze. De artsen B. J. P. Becker en medewerkers (1952) gaven voor Z-Afrika een overzicht over het voorkomen van het carcinoom in die streek.

Bij 9461 patienten, waarbij obductie werd gedaan, stelden zij het volgende vast, daarbij Europese patienten en negers „apart” groeperend: galstenen komen significant meer voor bij Europeanen. De geslachtsverhouding man/vrouw is bij de Europeanen 1 : 3, bij de negers 1 : 1. Op 5 carcinomen bij de negergroep werd 1 steendrager gevonden; op 26 carcinomen bij de Europese groep 26.

M. M. Lieber (1952) bevestigt deze waarneming met grotere getallen.

Bij *Mexicanen* en *Philippijnen* zijn de waarnemingen nog overtuigender t.o.v. de Europeanen: het aantal galblaascarcinomen is significant groter bij de eerste groep; het aantal steendragers significant kleiner.

P. Leonard (1962) bewijst dit van de *Japanse* bevolking t.o.v. de Europese. Mogen dan deze publicaties de gedachte wekken dat het steenlijden meer aan leef- en dieetwijze gebonden is dan aan het ras, in ieder geval overtuigen zij ons van de afwezigheid van een relatie tussen het carcinoom van de galblaas en de cholelithiasis.

Tweede argument:

De localisatie van het carcinoom in het extrahepatische galwegsysteem komt niet overeen met de localisatie van de stenen in dat zelfde systeem. Th. Becker (1959) zocht dat uit bij 260 patienten, respectievelijk lijdende aan galblaascarcinoom (181 patienten), choledochuscarcinoom (63 patienten) en carcinoom van de papil van Vater (16 patienten).

Het percentage stenen per localisatie bedroeg: 69,6% voor het galblaascarcinoom, 22,2% voor het choledochuscarcinoom en 12,5% voor het papilcarcinoom. Er bestaat een opvallend verschil.

M. Reifferscheid e.a. (1959) deden dezelfde waarneming. Hierdoor werd hen het geloof in de rol van de galstenen bij de aetiologie van het carcinoom ontnomen.

Derde argument:

Het voorkomen van galblaascarcinoom bij patienten met cholelithiasis is op zich reeds te gering om van enige relatie te mogen spreken ($\pm 1\%$). Men bedenke daarbij (M. Reifferscheid 1959, H. F. Newman e.a. 1964) dat slechts 1/3 van het aantal galsteendragers waarschijnlijk bekend is en 2/3 van het aantal patienten met galblaascarcinoom galstenen draagt. Het percentage galblaascarcinoompatienten ten overstaan van galsteendragers komt dan beneden het statistisch vereiste.

H. E. Schornagel (1955) berekent over een groot aantal obducties uit de jaren 1948—1952 0,96% galblaascarcinoompatienten onder de galsteendragers.

Vierde argument:

De contradictio in terminis.

Ernstiger nog is de *verwarring omtrent het begrip praecancereus*.

Een aandoening is praecancereus indien zij altijd aan een carcinoomproces in het orgaanweefsel voorafgaat en indien in een groot percentage deze carcinoomvorming ook werkelijk plaatsvindt.

Men heeft dus altijd te doen met een histo-pathologisch proces; in ons

geval gelocaliseerd in de galblaaswand. Een steen, losliggend in het lumen, kan per definitie niet praecancereus zijn in de strikte zin van het woord. Men zou er nog ruimte voor kunnen laten indien de steen een eigen werking zou vertonen, bijv. chemische stoffen zou produceren of afsplitsen. De galsteen is echter een anorganisch concrement, chemisch inactief. De rol ervan is beperkt tot een zuiver mechanische. Wie zich waagt aan de discussie „is de galsteen praecancereus" gaat uit van een contradictio in terminis.

Vijfde argument:

Het is niet gelukt om een galblaascarcinoom op te wekken bij dieren in experimenten waarbij uitsluitend de mechanische werking van de galsteen werd nagebootst. Het zijn vooral J. Desforgues e.a. (1950) en J. G. Fortner (1959—1960) die de oude experimenten van A. Leitch (1924) en N. N. Petrov en N. A. Krotkina (1947) hebben herhaald en becritiseerd. De laatste onderzoekers meenden namelijk een carcinoom te hebben aangetoond bij caviae, na het inplanteren van respectievelijk gedroogde galstenen en glasstaafjes. Het zijn vooral de histologische beelden geweest die de toets der kritiek niet konden doorstaan.

Zesde argument:

Stenen van bepaalde samenstelling en het galblaascarcinoom.

Waar de cholelithiasis als zodanig weinig kans heeft om bij de carcinogenese voor een duidelijke rol in aanmerking te komen, kan men zich afvragen of stenen van een bepaalde samenstelling (cholesterol - pigment - moerbeï - gefacetteerd - mengsteen) deze rol wel spelen. Helaas hebben maar weinig onderzoekers zich daarmee beziggehouden (S. F. Marshall 1957).

J. B. Cleland (1953) en voorheen D. M. B. Gross (Engeland 1929) zien bij carcinoom voornamelijk pigmentstenen en multiple gefacetteerde stenen; bij uitzondering cholesterolstenen.

Onze landgenoot J. B. M. Vismans (1943) zag 15 carcinomen met stenen, waarvan slechts één met cholesterolstenen en ook in ons materiaal komt voornamelijk de pigment- en het meest de multiple gefacetteerde steen voor.

W. Burnett (1953) heeft voor de diverse soorten correlaties gevonden, welke kunnen helpen de genese te benaderen.

<i>cholesterolsteen</i>	— hypercholesterolemie
	— vooral stadsbevolking
	— vooral Europese bevolking
	— vooral bij zittend werk
	— hoog percentage coronairlijden
	— hoog percentage diabetes mellitus
	— in vierde en zevende decennium
	— laag percentage hernia umbilicalis en hernia epigastrica

	— bij vrouwen meer dan bij mannen
	— in 90% zonder symptomen
<i>pigmentsteen</i>	— <i>ontstekingsverschijnselen van de galblaas</i>
	— praktisch geen coronairlijden
	— parasitaire infecties
	— in het derde en achtste decennium
	— hoog percentage micro-organismen in de galblaas
	— platteland
	— meer mannen dan vrouwen
	— meer hand- en landarbeiders
<i>moerbeisteen</i>	— meest ook cholesterolose
	— aanwijzingen voor stoornis lipoid stofwisseling
<i>multiële gefacetteerde steen</i>	— mechanische galblaasklachten
	— kolieken
	— <i>cholecystitis</i>
	— <i>carcinoom</i>

Het lijkt nu verstandig om de steenrelatie toe te spitsen op vorming en gevolg van de multiële gefacetteerde stenen en pigmentstenen. Maar zo simpel als M. J. Stewart in 1931 het voorstelde — acute cholecystitis — multiële gefacetteerde en pigment steenvorming — chronische cholecystitis — carcinoom — is het zeker niet. Het leek dus nuttig daar zelf een onderzoek naar in te stellen.

In de ziektegeschiedenissen van 65 patienten, verspreid over Nederland, waarbij het galblaascarcinoom in een vroeg stadium was aangetoond, werd nagegaan welke steensoort was gezien. (Daarbij moet gezegd worden dat deze patienten blijkens de klinische bevindingen niet te vergelijken zijn met een groep van alle patienten die in één regio zonder enige selectie worden aangetroffen.) De bevindingen zijn als volgt: (zie tabel F).

14 patienten met multiële stenen, zonder beschrijving

26 beschreven als gefacetteerd

2 patienten met solitaire stenen zonder verdere beschrijving

13 patienten met pigmentstenen, van zwart gruis tot knikker groot

4 patienten droegen geen stenen in de galblaas hetgeen in alle vier gevallen expliciet werd beschreven. Eén van deze patienten had een choledochussteen.

Zuivere cholesterolstenen werden niet beschreven, ook niet de moerbeisteen.

Alles bijeen steunt deze bevinding wel de waarneming in de literatuur en rechtvaardigt een verder onderzoek in deze richting.

Samenvatting.

Zowel uit gegevens uit de literatuur als uit onderzoek van in Nederland verzamelde ziektegeschiedenissen van patienten, lijdend aan galblaascarcinoom en van de obductieverslagen, is komen vast te staan dat er geen directe relatie bestaat tussen de cholelithiasis en het galblaascarcinoom.

Wel is er een suggestie te vinden in het onderzoek naar de soort van stenen

en het carcinoom: het histopathologische proces waarin de steen van bepaalde samenstelling deel uitmaakt en het histopathologische proces dat aan een carcinoomvorming in de galblaaswand vooraf lijkt te gaan, zijn mogelijk met elkaar verwant.

B. De rol van de cholecystitis.

C. De eerste fasen van het galblaascarcinoom.

Het materiaal.

Voor de twee volgende paragrafen van het galblaascarcinoom, het zoeken naar benigne ontstekingsvormen, welke tegelijk met het carcinoom in de galblaaswand voorkomen, en de bestudering van het gedrag van het galblaascarcinoom in een vroeg stadium, zijn drie bronnen geraadpleegd:

- a. Uit de literatuur werd de casuïstiek gelicht van patienten met vroege vormen van het galblaascarcinoom (dit waren 45 patienten). Tabel V.
- b. In Nederland werden 65 ziektegeschiedenissen verzameld van patienten met eveneens vroege stadia van het galblaascarcinoom. Tabel F.
- c. In de stad Nijmegen werden alle ziektegeschiedenissen van patienten met galblaascarcinoom verzameld, waarbij het carcinoom in een laat stadium was vastgesteld (52 patienten). Tabel C.

ad a. Reeks van vroege stadia uit de literatuur (45 patienten). Tabel V.

Bij het lezen van de literatuur over het galblaascarcinoom werd aandacht besteed aan gegevens over patienten, bij wie de patholoog-anatoom de enige was die de diagnose carcinoom van de galblaas stelde op de verwijderde galblaas.

De waarnemingen zijn als volgt:

1. Tussen 1950 en 1970 zijn 45 patienten door 35 verschillende auteurs beschreven. De leeftijdsspreiding (bij 38 patienten vermeld) laat geen bijzonderheden zien; de verdeling naar geslacht (12 mannen, 26 vrouwen) laat een hoger aantal mannen zien dan gewoonlijk.

Tabel Va. Leeftijd toevallig gevonden galblaascarcinomen uit de literatuur.

	50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-85	Totaal
man	3	0	1	3	0	3	1	1	12
vrouw	2	6	4	4	2	3	3	2	26
Totaal	5	6	5	7	2	6	4	3	38

Tabel V.

Schrijver	Jaar van publicatie	Patientennummer	Leeftijd	Geslacht	Gewichtsverlies	Icterus	Chronisch	Acuut	Cholecystectomie	Macroscopisch stenen	Localisatie	Microscopie
1. Aiga Y.	1935	1	46 jr.	♀	++	++	hydrops koliek	++			corpus	adenocarcinoom
2. Almersjö O. e.a.	1965	2	-	-	-	-	+	-	+	+	corpus	adenocarcinoom
3. Anders W. e.a.	1955	3	62 jr.	♀				+	+	+	corpus	adenocarcinoom
4. Arianoff A. A.	1951	4	58 jr.	♀	+				+	+	corpus	adenocarcinoom
5. Booher J. R. e.a.	1962	5	64 jr.	♀	+	+		+	+	+	hals	adenocarcinoom
6. Brasfield R. D. e.a.	1961	6	53 jr.	♀	+	-		+	+	+	fundus	papillair adenocarcinoom
7. Bruno M. S.	1966	7	75 jr.	♂	++	++	-	-	+	-	corpus	adenocarcinoom
8. Burckhart T. e.a.	1967	8	?	♀	-	-	koliek	-	+	+		adenocarcinoom
idem	1967	9	?	♀			koliek		+			adenocarcinoom
9. Chandler J. J. e.a.	1963	10	84 jr.	♂					+			
idem	1963	11	73 jr.	♀					+			
10. Cimmino Ch. V.	1958	12	45 jr.	♂			+		+	+	corpus	papillair adenocarcinoom
11. Danzis M.	1951	13	-	♂				+	+	-		adenocarcinoom acute itis
12. Fahim R. B. e.a.	1964	14	82 jr.	♀	-	++		+	+	+	corpus lever	scirrheus adenocarcinoom
13. Fish J. C.	1951	15	76 jr.	♀			+		+	+		
14. Foster F. D.	1964	16	72 jr.	♂	+			+	+	+		adenocarcinoom
15. Glenn F.	1967	17	81 jr.	♀				+	+	+		adenocarcinoom
idem	1953	18	52 jr.	♀			+		+	+		adenocarcinoom

16.	Grieco R. V. e.a.	1963	19	63 jr.	-		+		+	+	fundus	adenocarcinoom	
17.	Heisig N. e.a.	1965	20	74 jr.	♂	+	-	-	-	+	+	?	adenocarcinoom
18.	Horwitz A. e.a.	1960	21	63 jr.	♀	-	-	+	-	+	+	fundus	papillair adenocarcinoom
19.	Kern E. e.a.	1965	22	66 jr.	♀		+		+	+	+	fundus	ulcus + adenocarcinoom
20.	Leonard P.	1962	23	21 jr.	♀	-	-			+	+		atypisch
	idem	1962	24	66 jr.	♀	+				+	+		atypisch scirrheus
21.	Litwin M. S.	1967	25	?	?	-			+	+	+	?	?
22.	Masse L. e.a.	1950	26	63 jr.	♂	+	+	-	+	+	+	hals	atypisch scirrheus
23.	Nadjafi A. e.a.	1969	27	77 jr.	♀	-	-	+	-	+	+	?	grootcellig carcinoom
24.	Peloquin A. e.a.	1967	28	45 jr.	♂	-	-	koliek	-	+	+	?	adenocarcinoom
	idem	1967	29	64 jr.	♂	-	-	koliek	-	+	+	?	adenocarcinoom
	idem	1967	30	63 jr.	♂	-	-	atypisch	-	+	+	?	adenocarcinoom
	idem	1967	31	33 jr.	♂	-	+	-	-	+	+	?	adenocarcinoom
	idem	1967	32	58 jr.	♂	-	-	atypisch	-	+	+	?	adenocarcinoom
25.	Quénu J. A. e.a.	1941	33	74 jr.	♀	+	-	-	-	+	+	hals	adenocarcinoom
26.	Raposo L. J.	1964	34	53 jr.	♀				++		+	-	adenocarcinoom
27.	Rivkin L. M.	1955	35	55 jr.	♀				++	+	-	-	papillair adenocarcinoom
28.	Robertson W. A. e.a.	1967	36	70 jr.	♂	-	-	-	+	+	+	fundus	papillair adenocarcinoom
29.	Sainburg F. P.	1948	37	53 jr.	♀				+	+	+	-	adenocarcinoom
30.	Sawyer C. D. e.a.	1956	38	56 jr.	♀			+	-	+	+	-	adenocarcinoom
31.	Simon M. e.a.	1962	39	76 jr.	♀	+			+	+	-	fundus	bijzondere cellen
32.	Spohn K. e.a.	1965	40	39 jr.	♂	-	-	+	-	+	+	-	adenocarcinoom
	idem	1965	41	58 jr.	♀	-	-	+	-	+	+	corpus	adenocarcinoom
33.	Strohl E. L. e.a.	1957	42	-	♀	-	-	-	-	+	-	corpus	adenocarcinoom
34.	Tjorbjarnarson B.	1959	43	54 jr.	♀				+	+	+	-	adenocarcinoom
	idem	1959	44	52 jr.	♀			+		+	+	-	
35.	Wolma F. J. e.a.	1961	45	63 jr.	♀					+	+	fundus	adenocarcinoom

Bij 19 patienten is de anamnese voor galblaasklachten langer dan twee jaar; bij 8 patienten minder dan twee jaar.

Twee patienten werden acuut opgenomen zonder ooit klachten van de galblaas gekend te hebben.

2. Bij de anamnese werden een of meer van de volgende gegevens vermeld:

gewichtsverlies	11 patienten
icterus	7 patienten
acute ontsteking	17 patienten
hydrops van de galblaas	3 patienten
recidiverende koliekpijn	16 patienten.

3. Operatieve bevindingen. Bij de operatie werden bij vier patienten cholechusstenen gevonden.

4. Bij röntgenonderzoek werd achtmaal een zich zwak tot goed vullende galblaas gezien, éénmaal een vullingsdefect, dat later een carcinoma-teus ontaard papilloom bleek te zijn.

Bij drie patienten werd geen steen gevonden in de galblaas.

Eenmaal werd, behalve cholecystectomie, ook een hemihepatectomie rechts uitgevoerd (R. D. Brasfield 1961) met goed succes en een 5-jaars overleving. Het carcinoom was aan de fundus gelocaliseerd en had uitlopers in het galblaasbed van de lever. De lymphklier langs de cysticus was zonder tumor.

5. Bij 33 patienten werd een follow-up langer dan twee jaar beschreven. Zij waren allen zonder tekenen van carcinoom. 29 Patienten leefden 3 jaar na datum van diagnose zonder tekenen van carcinoom.

6. De *localisatie* van het carcinoom in de galblaaswand wordt zelfs in de *casuistische literatuur slecht of niet aangegeven* (bij 20 van de 45 patienten):

localisatie in de galblaas		lymphklier op driesprong met carcinoomcellen
diffuus	2	
corpus	8	1
fundus	7	1
hals	3	2
totaal	20	4

Ten aanzien van de diepte van infiltratie van het carcinoom het volgende overzicht (slechts bij 21 van de 45 patienten vermeld):

1. beperkt en mucosa	:	in situ	:	3
2. mucosa en muscularis	:	infiltratie in submucosa	:	7
3. serosa	:	:	5
	:	subserosa	:	5
	:	serosa	:	1
				totaal : 21

Er werden geen correlaties aangegeven tussen de verschillende categorieën van de waarnemingen.

ad b. De reeks van patienten met vroeg stadium van galblaascarcinoom (65 patienten) uit Nederland. (Tabel F).

Ook voor de selectie van deze patienten was het criterium dat de patholoog-anatoom de enige moest zijn die, uitsluitend op microscopisch morphologisch onderzoek van de hem aangeboden galblaas, de diagnose primair galblaascarcinoom stelde en dat er bij macroscopische waarneming geen vermoeden van maligne tumor was uitgesproken, noch door de chirurg, noch door de patholoog-anatoom.

Hieruit volgt dat het aantal van zulke vondsten afhankelijk is van: de selectie door de chirurg van de galblazen welke hij aanbiedt voor histologisch onderzoek; in Nederland vindt men daarvoor drie criteria:

- a. alle galblazen,
- b. alle galblazen met macroscopische afwijkingen, dus ook benigne,
- c. uitsluitend galblazen, waarbij macroscopisch tekenen van een maligne tumor zijn gevonden of vermoed.

Onze studie beperkt zich tot groep a.

Bij tien laboratoria voor pathologisch-anatomisch onderzoek werden de gegevens opgevraagd van patienten met primair galblaascarcinoom over de jaren 1950—1967 (526 patienten). Van patienten, die aan een inoperabel en/of metastaserend maligne proces leden, werden de gegevens terzijde gelegd omdat deze patienten zeker niet aan de voorwaarde van dit onderzoek voldeden. Van de resterende patienten werden de ziektegeschiedenissen opgevraagd bij de chirurg. Twaalf ziektegeschiedenissen waren niet te vinden. Wanneer in het verslag van de patholoog-anatoom geen duidelijk oordeel stond omtrent de mate van maligniteit van de gevonden histologische afwijkingen, werd dit oordeel vooralsnog gevraagd.

Aan de aldus verzamelde ziektegeschiedenissen werd de eis gesteld dat er duidelijk inzicht moest kunnen worden verkregen in anamnese, lichamelijk onderzoek, operatieve bevindingen, postoperatief beloop en röntgenologisch onderzoek. Hierna werden die ziektegeschiedenissen geselecteerd, die aan het gestelde criterium van vroeg stadium voldeden.

Door navraag in ziekenhuis, bij huisarts en bevolkingsregister werd tenslotte een betrouwbare follow-up verkregen. Twee patienten bleken spoorloos. Wij hielden op deze wijze 65 ziektegeschiedenissen over. De gegevens van deze 65 patienten werden in een overzicht bijeen geplaatst (zie tabel F). Deze reeks zal voortaan aangeduid worden met „de reeks vroege stadia van het galblaascarcinoom” (zie tabel F).

ad c. De reeks van patienten met laat stadium van galblaascarcinoom.

Uit de reeks patienten met galblaascarcinoom uit Nijmegen over de periode 1952—1962 werden die ziektegeschiedenissen verwijderd, welke voldeden aan de eisen voor de reeks vroege stadia. Zo ontstond een reeks van 52 patienten, waarvan de gegevens op dezelfde wijze in een overzicht werden bijeengebracht als die van de vroege stadia. Deze tweede reeks zal verder worden aangeduid met „de late stadia van het galblaascarcinoom” (zie tabel G).

Tabel F. Patienten uit Nederland met een vroeg stadium van galblaascarcinoom. (Nijmegen inbegrepen).

Onderzoeknummer	Personalia			Anamnese			Röntgen	Operatieve bevindingen					Histologie					Follow Up			
	Initialen	Geslacht	Leeftijd jr	Maligne phase dg	Benigne phase jr	Beeld bij opname	Uitslag röntgenonderzoek	Acuut beeld	Niet-acuut beeld	Galblaasstenen	Cholelithusstenen	Soort steen	Localisatie	Infiltratiediepte	Intramuraal	Intraluminaal	Benigne afwijkingen	In leven jr	Dood door ander lijden jr	Dood door tumor mnd	Postoperatief dood dg
1.	J.v.H.	♂	67	1	2 Ko	A	n.o.	Emp	-	+	-	Fa	C	S	+	-	A Ch+ Fi+ ulcus	7	—	—	—
2.	M.v.d.H.-C.	♀	44	60	1 Ko	A	n.o.	-	g.b.	+	-	Pl	C	S	+	-	Ch++ Fi+ ulcus	7	—	—	—
3.	J.W.-P.	♀	63	30	10 Ko	Hy	n.o.	Emp	-	+	-	Fa	F C	S	+	-	Ch+ Fi+	—	—	8	—
4.	W.d.J.	♂	64	7	—	Hy A	—	A Hy	-	-	-	-	F	M	+	+	Ch+ Fi++	15	—	—	—
5.	M.B.-M.	♀	61	—	2 Ko	—	n.o.	-	Sch	+	-	Fa	D	S	+	-	Ch+ Fi++	—	—	12	—
6.	J.v.d.B.-W.	♀	53	42	3 Ko	—	n.o.	-	Ah	+	+	Fa	D	S	+	+	Ch++ Fi+	—	—	6	—
7.	P.P.v.d.D.	♀	74	14	—	I A	—	Emp	-	+	+	Fa	D	SS	+	-	A++ Ch+	—	—	18	—
8.	N.B.-K.	♀	71	30	—	Hy	n.o.	Hy	-	+	-	Sol	D	S	+	+	Ch+ Fi++	—	—	15	—
9.	S.H.-N.	♀	60	—	3 mnd Ko I	Hy	n.o. i.v. zwak + stenen	Hy	-	+	-	Fa	C	-	+	-	Fi++	6	—	—	—
10.	A.V.	♀	56	28	20 Ko	—	n.o.	-	W+	+	-	Pi	H	M	+	-	Ch++ Fi+	—	—	17	—

11. P.G.	♀	69	21	1 Ko	A I Hy	n.o.	-	W+	+	+	Fa	H	S	-	+	Ch++ Fi++	—	—	6	—
12. A.J.-v.d.W.	♀	76	40	—	Hy	n.o.	-	W	+	-	Fa	D	S	+	-	Ch++ Fi++	—	—	—	10
13. G.R.-K.	♀	67	7	30 Ko Di	Hy	n.o.	Hy	W	+	+	Fa	D	M	+	-	Ch++ Fi++	onbekend			
14. M.C.-v.d.M.	♀	73	14	15 Ko	I	n.o.	-	Sch	+	-	?	D	S	+	-	Ch++ Fi+	—	—	6	—
15. M.K.-v.d.V.	♀	62	10	4 Ko	Hy Ko	n.o.	Hy	-	+	-	Fa	H	S	+	-	Ch++ Fi+	—	—	7	—
16. H.W.	♂	51	21	8 Ko Di	Ko	n.o. chol.stenen	-	-	+	+	Fa	F	S	+	-	Ch++ Fi++	—	—	13	—
17. E.N.v.d.W.	♀	71	1	—	A	—	A P	-	+	-	Fa	C	S	+	+	A Ch++ Fi++ ulcus	—	—	7	—
18. A.V.	♂	63	5	2 Ko	A I	n.o.	A Ah	-	+	-	Pi	D	S	+	-	A Ch++	—	—	15	—
19. C.v.d.B.-W.	♀	74	35	—	A I	—	A Ah	W	+	-	Pi	D	S	+	-	Ch++ Fi++	—	—	24	—
20. D.v.d.W.	♂	73	14	—	I	porselein galblaas	-	W	+	-	Pi	D	S	+	-	Ch++ Fi+++	—	—	12	—
21. G.B.	♂	52	28	—	I	—	Emp	W	+	+	Fa	H	M	+	-	Ch++ Fi++	—	—	—	7
22. A.N.	♂	70	11	4 A	I	?	A	W	+	-	Fa	D	M	+	+	Ch++ Fi++ ulcus	5	—	—	—

* A = Acuut beeld	D = Diffuus	Fi = Fibrose	Ko = Koliek	Pi = Pigmentstenen	W = Wand
Ah = Adhaesie	Di = Dieet	H = Hals	M = Muscularis	S = Subserosa	
At = Atypisch	Emp = Empyeem	Hy = Hydrops	n.o. = Niet-opkomende galblaas	Sch = Schrompel	
C = Corpus	F = Fundus	I = Icterus	P = Perforatie	Sol = Solitair	
Ch = Chronisch	Fa = Gefacetteerde stenen	I.S. = In situ		Ty = Typisch	

Onderzoeknummer	Personalia			Anamnese			Röntgen	Operatieve bevindingen					Histologie					Follow Up			
	Initialen	Geslacht	Leeftijd	Maligne fase	Benigne fase	Beeld bij opname		Acuut beeld	Niet-acuut beeld	Galblaasstenen	Cholechusstenen	Soort steen	Localisatie	Infiltratiediepte	Intramuraal	Intraluminaal	Benigne afwijkingen	In leven	Dood door ander lijden	Dood door tumor	Postoperatief dood
23.	G.T.-H.	♀	69	28	12	Ko	?	-	W++ Ah	+	-	M	D	SS	+	-	Ch++ Fi++ ulcus	—	—	6	—
24.	G.R.-R.	♀	70	1	—	A	— acute itis	A	-	-	-	-	F	M	+	+	A++ Ch++ ulcus	—	6	—	—
25.	S.K.	♀	57	1	—	A	— acute itis	A	-	+	-	M	H	M	+	+	A	—	—	15	—
26.	T.v.B.-v.d.L.	♀	75	30	—	Ko	n.o.	-	W++	+	-	Fa	D	SS	+	+	Fi+++	—	—	3	—
27.	G.v.d.K.-M.	♀	65	21	5	A	onbekend	-	Ah	+	+	M	D	S	+	-	Ch++ Fi++	—	—	30	—
28.	M.K.	♂	59	42	10	Ko	n.o.	Hy	-	+	-	?	D	S	+	+	A Ch++	—	—	12	—
29.	M.V.-B.	♀	74	30	4	A	n.o. i.v. matige vulling + stenen	-	W+	+	+	Sol Pi	C	S	+	+	Fi++	—	—	12	—
30.	C.v.V.-J.	♀	61	4	3	Hy	matige vulling + stenen	Hy	g.b.	+	-	Fa	F	S	+	+	Ch+ Fi++	10	—	—	—
31.	J.G.	♂	68	1	1½	I	vulling + stenen	g.b.	g.b.	+	-	Sol	H	M	+	-	Fi++	—	4½	—	—
32.	A.Th.-W.	♀	68	1	5	A	n.o. I	Hy	W	+	+	Pi	F	M	+	+	Ch++ Fi++	6	—	—	—

33	A v R -v D	♀	61	1	2	A	n o	Emp	W	+	-	?	F	S	+	-	A+	—	3	—	—
					Ko												Fi++				
34	M d V -D	♀	69	2	—	Hy	—	Hy	-	-	+	M	C	S	+	-	Ch+	6	—	—	
							Hy										Fi++				
35	I v d H -M	♀	54	28	—	Ko	n o	Hy	Ah	+	-	Fa	D	S	+	-	Ch++	—	—	6	
																	Fi+++				
36	J G -v L	♀	79	14	5	I	n o	Emp	W++	+	+	M	D	S	+	-	Ch++	—	—	4	
					Ko			P									Fi++				
					Di												ulcus				
37	M v d Z -C	♀	70	42	3	Ko	I v g b	-	W++	-	+	?	F	M	+	-	Ch++	—	2,2	—	
					Ko		stenen										Fi+				
38	G M -v d W	♀	63	14	10	I	wazig +	A	-	+	+	Pi	D	S	+	-	A	—	—	5	
					Ko	A	stenen										Fi++				
																	ulcera				
39	E S -O	♀	63	14	1/2	I	I	-	Sch	+	-	M	D	SS	+	-	Ch+	7	—	—	
					At												Fi+				
40	W K -v d P	♀	65	14	30	At	n o	-	Ah	+	-	Fa	D	S	+	-	Ch++	—	—	18 1/2	
					Ko				W+								Fi++				
																	ulcus				
41	S K -v d S	♀	61	14	2	At	2 jr g b	A	-	+	-	M	D	M	+	+	A	—	4 1/2	—	
					Ko		+ stenen	Hy									Ch++				
42	A d J	♂	61	—	1/2	—	n o	-	-	+	-	M	D	M	+	-	Fi++	—	—	22	
					Ko																
43	C -W	♀	67	5	10	Ko	onbekend	-	-	+	-	Fa	D	M	+	+	Fi+	—	1 3/4	—	
					Ko																
44	B -S	♀	66	7	5	I	I	Hy	W+	+	+	Pi	D	IS	+	+	Fi++	11	—	—	
					Ty																
45	M B -L	♀	62	1	6	A	onbekend	Hy	-	+	-	Pi	F	S	+	-	Ch++	—	2	—	
					Ty	I	A	A									Fi++				
																	A++				

* A = Acuut beelc	D = Diffuus	Fi = Fibrose	Ko = Koliek	Pi = Pigmentstenen	W = Wand
Ah = Adhaesie	Di = Dieet	H = Hals	M = Muscularis	S = Subserosa	
At = Atypisch	Emp = Empeyeem	Hy = Hydrops	n o = Niet-opkomende	Sch = Schrompel	
C = Corpus	F = Fundus	I = Icterus	galblaas	Sol = Solitair	
Ch = Chronisch	Fa = Gefacetteerde stenen	IS = In situ	P = Perforatie	Ty = Typisch	

Onderzoeknummer	Personalia			Anamnese			Röntgen	Operatieve bevindingen					Histologie					Follow Up			
	Initialen	Geslacht	Leeftijd jr	Maligne phase dg	Benigne phase jr	Beeld bij opname	Uitslag röntgenonderzoek	Acuut beeld	Niet-acuut beeld	Galblaasstenen	Cholelithusstenen	Soort steen	Localisatie	Infiltratiediepte	Intramuraal	Intraluminaal	Benigne afwijkingen	In leven jr	Dood door ander lijden jr	Dood door tumor mnd	Postoperatief dood dg
46. F.V.		♂	69	2	2 Ty	A	n.o. + stenen	A Hy	-	+	+	Fa	C	M	+	-	A+ Fi++ Ch++ Ch++ Fi+	—	1½	—	—
47. E.V.-R.		♀	67	13	—	I	n.o. i.v. n.o. chol.stenen	-	W++	+	+	M	D	S	+	-	Ch++ Fi+	—	—	21	—
48. R.-S.		♀	66	1	14 Ty	A	n.o.	A	W++	+	-	Pi	D	S	+	-	A++ Ch++ Fi+ ulcus	—	—	21	—
49. M.P.-S.		♀	73	—	2 At	—	stenen	-	-	+	-	Fa	F	S	+	+	Ch+	5	—	—	—
50. C.R.-J.		♀	68	3	30 Ty	A Hy	n.o.	A Emp	W++	+	+	Pi	C	S	+	+	Ch++ Fi++	—	—	6	—
51. G.v.E.-S.		♀	68	5	1 Ty	I A	g.b. + stenen 1 jr.	A	-	+	-	Fa	D	S	+	-	A++ Fi+	—	—	—	18
52. O.B.		♂	73	1	4 At	A Hy	onbekend A	A Hy	-	+	-	?	D	S	+	+	A++ Fi+ Ch++	—	—	13½	—
53. K.W.-d.H.		♀	76	14	16 Ty	I A	n.o. I	A Emp Hy	-	+	-	Fa	H	M	+	-	A+ Fi+	—	—	—	22
54. E.V.-K.		♀	80	1	2 Ko	I A	n.o. I	-	-	+	-	Fa	F	M	+	+	Fi+	—	1	—	—
55. F.V.-B.		♀	81	11	½ At	I Ko	geen I	A Hy Emp	-	+	-	M	D	I.S.	+	+	A Fi++	7	—	—	—

56. M.B.-R.	♀	83	2	14	Hy	geen	A	-	+	+	Fa	D	M	+	+	A	—	3½	—	—
				Ty	I	A	Hy									Ch+				
					A											ulcus				
57. E.M.-v.T.	♀	52	1	2	A	n.o.	A	-	+	-	Fa	H	M	+	+	A++	5	—	—	—
				Ty												Fi+				
																Ch++	10	—	—	—
58. H.L.-H.	♀	78	1	3	A	onbekend	A	W	+	-	M	F	M	+	+	A	12	—	—	—
				Ty		A	Emp	Ah								Ch+				
59. H.d.B.	♀	58	3	—	A	geen	A	W+	+	-	Pi	D	S	+	-	A	—	3,1	—	—
					I	I										Fi++				
60. A.K.O.-H.	♀	63	14	38	I	onbekend	Hy	-	+	-	M	H	S	+	+	Fi+				
				Ty	Hy															
61. D.W.-G.	♀	59	14	½	I	g.b. + stenen	-	-	+	+	M	D	M	+	-	Ch++ Fi++	12	—	—	—
62. A.v.R.-v.D.	♀	61	2	2	A	n.o.	A	-	+	-	?	F	S	+	-	A+ Ch++ ulcus	—	2	—	—
				Ty	I		Emp													
63. R.v.d.A.	♀	56	—	1	—	multiple stenen	Hy	Ah	+	+	M	D	I.S.	-	+	Ch+ Fi++	—	—	3	—
				Ko																
64. J.R.-M.	♀	62	—	1	—	n.o.	-	-	+	-	?	D	I.S.	+	-	Ch++ Fi+	5	—	—	—
				Ko									SS							
65. E.S.-L.	♀	52	1	7	Hy	I	Hy	Ah	+	-	?	C	I.S.	+	-	Ch++ Fi+	5½	—	—	—
				Ko	I															

* A = Acuut beeld	D = Diffuus	Fi = Fibrose	Ko = Koliek	Pi = Pigmentstenen	W = Wand
Ah = Adhaesie	Di = Dieet	H = Hals	M = Muscularis	S = Subserosa	
At = Atypisch	Emp = Empyeem	Hy = Hydrops	n.o. = Niet-opkomende	Sch = Schrompel	
C = Corpus	F = Fundus	I = Icterus	galblaas	Sol = Solitair	
Ch = Chronisch	Fa = Gefacetteerde stenen	I.S. = In situ	P = Perforatie	Ty = Typisch	

Tabel G. Patienten uit Nijmegen met een laat stadium van galblaascarcinoom.

Onderzoeknummer	Personalia			Anamnese			Röntgen	Operatieve bevindingen				Histologie				Follow Up				
	Initialen	Geslacht	Leeftijd jr	Maligne phase dg	Benigne phase jr	Beeld bij opname	Uitslag röntgenonderzoek	Acuut beeld	Niet-acuut beeld	Galblaasstenen	Cholelithusstenen	Localisatie	Infiltratiediepte	Intramuraal	Intraluminaal	Benigne afwijkingen	Soort van ingreep	Intercurrent dood > 2 jaar postoperatief	Intercurrent dood < 2 jaar postoperatief	Dood door carcinoom mnd
101.	J.A.-C.	♀	69	14	5 Rö++	T	n.o.	-	T/Ah	+	-	D	S	+	+	Ch/Fi	E	-	-	2 1/2
102.	H.v.d.B.-D.	♀	59	55	—	T	onbekend	-	T	+	-	C	Al			Ch/Fi	L	-	-	1
103.	H.B.-G.	♀	72	—	3 Ko	T		—	-	T	+	-	F	-			-	L	-	-
104.	M.D.-A.	♀	52	7	—	T/I	I	-	T	o	-	D	Al			-	L	-	-	1 1/2
105.	T.D.v.d.W.	♀	70	30	1	—	—	-	T/Ah	o	-	D	Al			-	L	-	-	2
106.	W.D.-T.	♀	65	21	3 Ko	I	n.o.	-	-	+	-	F	S			Ch/Fi	E	-	-	1/2 p.op
107.	M.E.-K.	♀	53	30	1/2 A	T/I	I	Hy	T	?		F	Al			Ch/Fi	E	-	-	1/2 p.op
108.	W.G.-W.	♀	78	1	5 A	T	n.o.	-	T	o	-	D	Al			Ch/Fi	L	-	-	1/2
109.	D.G.-R.	♀	78	14	—	T/I	I	-	T	o	-	D	Al			-	L	-	-	1 1/2
110.	G.H.-T.	♀	68	10	—	T/I	n.o.	-	T	o	-	D	Al			-	L	-	-	2 1/2
111.	M.H.-R.	♀	58	14	4 At/Rö+	T	n.o.	-	T	+	-	F	Al	+		Ch	E	-	-	2 1/2
112.	A.H.-P.	♀	61	28	—	T/I	I	-	T	+	-	C	Al	+		-	L	-	-	3
113.	C.v.H.-Th.	♀	80	21	3 At	I	I	-	T	+	-	C	Al			-	L	-	-	1/2 p.op
114.	M.v.d.H.-W.	♀	67	14	—	T	—	-	T	+	-	F				-	L	-	-	1 1/2
115.	H.J.-M.	♀	59	14	6 Ko	T/I	I	-	T	+	-	F	S			Ch	L	-	-	1/2

116. B.J.-T.	♀	59	5	15	T/I/A	n.o.	itis	T	o	-	D	Al	A/Fi	L	-	-	1/2
				Ko													
117. M.K.v.W.	♀	60	7	1/2	T/I	n.o.	-	T	+	-	C	S	+ Fi	E	-	-	15
				At													
118. M.v.L.-L.	♀	66	7	2	T/I	n.o.	-	T	o	-	D	Al	+ -	L	-	-	2
				At/Rö													
119. P.M.-K.	♀	78	1	32	A	n.o. + stenen	-	T	+	-	D	Al	+ -	L	-	-	1
				Ko/Rö													
120. P.v.M.-W.	♀	57	14	27	T/I	n.o.	-	T	o	-	D	Al	+ -	L	-	-	1/2 p.op
				Ko/Rö													
121. A.M.-v.K.	♀	71	7	1	T/I	n.o.	itis	-	+	-	D	S	+ + Ch/Fi/A	E	-	-	14
				Ko/Rö													
122. J.N.-J.	♀	56	14	1	I	I	-	T	o	-	D	Al	+ -	L	-	-	3
				1/Ko/Rö													
123. M.N.-F.	♀	77	7	10	A	stenen	itis	T	+	-	D	Al	+ A	Se	-	-	0
				Ko/Rö													
124. F.O.-H.	♀	73	7	1	Ko	n.o.	-	T/Ah	+	-	D	Al	Ch/Fi	E	-	-	7 1/2
				Ko/A													
125. P.v.O.-A.	♀	59	14	1	T	—	-	T	?		F	S	+ Ch/Fi	E	-	-	8
				At													
126. W.P.-W.	♀	66	14	—	I	I	-	T/Ah	+	-	D	Al	+ + -	Se	-	-	0
127. A.R.-M.	♀	45	—	1/2		n.o.	-	T	+	-	C	Al	+ -	L	-	-	6
				A													

* A = Acut beeld
 Ah = Adhaesie
 Al = Alle lagen
 At = Atypisch
 C = Corpus

Ch = Chronisch
 D = Diffuus
 E = Ectomie
 F = Fundus
 Fi = Fibrose

H = Hals
 Hy = Hydrops
 I = Icterus
 Ko = Koliek
 L = Laparotomie

M = Muscularis
 n.o. = Niet-opkomende
 galblaas
 P = Perforatie
 p.op = Postoperatief

S = Subserosa
 Sch = Schrompel
 Se = Sectie
 T = Tumor

Onderzoeknummer	Personalia			Anamnese			Röntgen	Operatieve bevindingen				Histologie				Follow Up				
	Initialen	Geslacht	Leeftijd	Maligne phase	Benigne phase	Beeld bij opname	Uitslag röntgenonderzoek	Acuut beeld	Niet-acuut beeld	Galblaasstenen	Cholelithusstenen	Localisatie	Infiltratiediepte	Intramuraal	Intraluminaal	Benigne afwijkingen	Soort van ingreep	Intercurrent dood > 2 jaar postoperatief	Intercurrent dood < 2 jaar postoperatief	Dood door carcinoom mnd
128.	J.d.R.-V.	♀	71	14	1/2 At	At/I	I	-	T	o	-	D	Al	+	-		L	-	-	1
129.	C.R.-D.	♀	67	42	—	At/I	I	-	T	+	-	C	Al	+		Ch/Fi	L	-	-	1
130.	J.G.	♂	66	7	—	I	I	-	T	-	-	D	Al	+			Se	-	-	0
131.	H.d.S.-T.	♀	63	42	—	At/T	n.o. + stenen	-	T	+	-	D	Al	+			L	-	-	1
132.	E.Th.-P.	♀	78	14	—	I	n.o.	-	Sch	+	-	D	Al	+		Ch/Fi	Se	-	-	0
133.	P.T.-D.	♀	73	21	17 Ko	I/T	I	-	T	+	-	D	Al	+	+	Ch/Fi	E	-	-	4
134.	B.T.-S.	♀	61	28	—	T	—	-	T	+	-	D	Al	+		Ch/Fi	L	-	-	1
135.	A.V.-K.	♀	69	14	5 Ko	T/I	I	-	T	+	-	D	Al			Ch/A	L	-	-	2
136.	M.V.-d.B.	♀	51	14	2 Ko	T	n.o.	Hy	T/Hy	+	-	H	Al	+		Ch/A	E	-	-	3
137.	M.V.	♀	73	14	1 At	T	n.o.	-	T	+	-	D	Al	+			L	-	-	3
138.	A.v.V.-Th.	♀	72	7	1 1/2 Ko/I	T	—	-	T/ Sch	+	-	D	Al	+			Se	-	-	1/2
139.	H.d.W.-S.	♀	68	3	1/2 At	I	I	-	T/ Sch	+	-	D	Al	+		Fi	L	-	-	1
140.	W.d.W.-H.	♀	59	3	13 Ko/Rö	I	n.o.	-	T	+	-	-	-			-	L	-	-	2
141.	M.W.	♀	62	14	2 Ko	T/I	I	-	T	+	-	F	Al	+	+		L	-	-	2

142. A.v.Z.-W.	♀	72	10	9 Ko/Rö	T/I	n.o.	-	T	+	-	F	Al	+	L	-	-	2
143. A.S.-B.	♀	61	21	1/2 Ko	T/I	I	-	T	+	-	D	Al	+	Ch/Fi	E	-	2
144. J.H.-K.	♀	67	2	2 mnd A	A/I	n.o.	P	T/P	+	-	F	Al	+	Se	-	-	1/2
145. A.d.L.-v.U.	♀	65	2	—	T	—	-	T/Ah	+	-	D	Al	+	Ch/Fi	Se	-	0
146. P.Th.-D.	♀	78	8	—	T	n.o.	-	T/ Sch	+	-	D	Al	+	Se	-	-	0
147. J.V.-R.	♀	72	7	40 Ko/Rö	T	n.o.	-	T/ Sch	+	-	D	Al	+	L	-	-	1
148. P.B.	♂	79	2	—	T/I	I	-	T/M	+	-	D	Al	+	L	-	-	1/2
149. W.H.	♂	63	1	3 Ko/Rö	T	stenen	-	T/M	+	-	D	Al	+	L	-	-	3
150. A.J.	♂	59	1	8 mnd Ko	I	I	-	T/M	+	-	D	Al	+	L	-	-	3
151. P.M.	♂	79	14	3 mnd At	T/I	stenen	-	T	+	-	F	Al	+	L	-	-	1/4 p.op
152. P.v.d.O.	♂	71	8	53 Ko	T/I	I	-	T/M	+	-	D	Al	+	Se	-	-	0

* A = Acut beeld
 Ah = Adhaesie
 Al = Alle lagen
 At = Atypisch
 C = Corpus

Ch = Chronisch
 D = Diffuus
 E = Ectomie
 F = Fundus
 Fi = Fibrose

H = Hals
 Hy = Hydrops
 I = Icterus
 Ko = Koliek
 L = Laparotomie

M = Muscularis
 n.o. = Niet-opkomende
 galblaas
 P = Perforatie
 p.op = Postoperatief

S = Subserosa
 Sch = Schrompel
 Se = Sectie
 T = Tumor

B. De cholecystitis en het primaire galblaascarcinoom.

Het onderzoek.

Het is de bedoeling om in deze paragraaf na te gaan of er reeds benigne histopathologische processen in de galblaaswand aanwezig zijn voordat het carcinoom ontstaat. Hiertoe zullen de gegevens uit de literatuur en eigen onderzoek worden gebruikt voor zover het ontstekingsbeelden betreffen concomitterend met het carcinoom. Vele onderzoekers hebben zich aan deze studie gezet; de uitkomst bij hen is noch duidelijk, noch eenstemmig.

De Japanner M. Muto e.a. (1959) bestudeerden serie coupes van 26 galblazen met carcinoom en 237 met benigne pathologieën van de galblaaswand. Zij vonden naast plaatsen met een volontwikkeld carcinoom ook plaatsen waar praecancereuze veranderingen — „carcinomatous aggravations” — (polymorphy, atypie, wat mitosen) te zien waren.

Zochten zij naar gelijk uitzienende gebieden in de benigne ontstoken galblaas dan zagen zij, naar mate de ontstekingsverschijnselen ernstiger waren, ook meer praecancereuze veranderingen. Het al of niet aanwezig zijn van stenen maakte daarbij geen verschil. Het is een suggestieve waarneming.

Niet alle onderzoekers zijn het met deze waarneming eens. L. J. Tragerman (1953) en E. Nordeck (1969) beschrijven een aantal patiënten met galblaascarcinoom, waarbij geen enkel teken van ontsteking aanwezig is. J. M. Mohardt (1955), R. Böhmig (1950) en G. Strauss (1953) hechten veel meer waarde aan de hyperplasie van het galblaasepitheel. Het al of niet aanwezig zijn van galstenen vinden zij daarbij niet belangrijk.

Uitdrukkelijk gaat de schrijver niet op deze problematiek in. Hij stelt zich bij dit onderzoek op het standpunt van de klinicus, die de rapporten van de patholoog-anatoom als een gegeven hanteert zonder zich in de totstandkoming daarvan ernstig te verdiepen. Dit geldt ook voor het hieronder genoemde carcinoom in situ.

Bij de 45 door ons uit de literatuur verzamelde patiënten met een vroeg stadium van carcinoom wordt geen melding gemaakt van het al of niet aanwezig zijn van benigne processen in de galblaaswand. De reeks van 52 patiënten met late stadia van carcinoom werd voor dit onderzoek niet gebruikt omdat het in de vergevorderde stadia van het carcinoom niet meer duidelijk is welke ontstekingsbeelden vóór, tijdens of na de ontwikkeling van het carcinoom zijn opgetreden.

De reeks van 65 patiënten met vroege stadia van carcinoom leende zich beter voor het onderzoek. Daarbij zit de gedachte voor dat bij de eerste fasen van het carcinoom de beelden van de benigne ontsteking in de galblaaswand nog niet door dit carcinoom beïnvloed worden. Het sterkst zou dit mogen gelden voor het carcinoma in situ (Tabel F) (7 patiënten: patientennr. 9 - 21 - 43 - 44 - 55 - 63 - 65). De ontstekingsbeelden werden gerubriceerd in: acute, chronische en fibroplastische ontstekingsbeelden. De mate waarin deze beelden voorkwamen werden gegradeerd in licht of matig (één plusteken), veel of beduidend (tweemaal plusteken), zeer veel of sterk (driemaal plusteken).

Tabel F. Het carcinoma in situ en de benigne afwijkingen in de galblaaswand.

	acuut	chronisch	fibro- plastisch	andere
nr. 9	—	—	++	—
nr. 21	—	++	++	—
nr. 43	—	—	+	papilloom
nr. 44	—	—	++	—
nr. 55	++	—	++	poliep
nr. 63	—	+	++	—
nr. 65	—	++	+	—

Bij alle 7 patiënten werd dus een fibroplastische ontsteking gevonden, bij 5 patiënten in beduidende mate, bij 2 patiënten in geringe mate. Bij een van deze patiënten werd in de fundus een papilloom gevonden, bij de ander een chronisch ontstekingsbeeld.

Ziet men de hele reeks „vroege stadia” van 65 patiënten dan worden in alle gevallen acute, chronische of fibroplastische ontstekingsverschijnselen beschreven. De fibroplastische staan daarbij op de voorgrond, alleen in sommige gevallen van acute cholecystitis worden ze niet aangegeven.

Uiteraard zijn de beelden bij de vier patiënten (nr. 4 - 24 - 34 - 37), die geen stenen in de galblaas hadden, voor ons interessant.

Bij deze vier patiënten zijn de histologische bevindingen als volgt:

	acuut	chronisch	fibro- plastisch	andere
nr. 4	—	++	++	papilloom op brede steel
nr. 24	++	++	—	papilloom op smalle steel
nr. 34	—	+	++	—
nr. 37	—	++	+	—

Ook bij de patiënten met een infiltrerend carcinoom werden beelden gezien van een benigne ontsteking, acute cholecystitis, chronische ontsteking en fibroplastische ontsteking en bijna altijd twee vormen bijeen, waarbij vooral de combinatie acute en fibroplastische beelden en chronisch met fibrotische beelden. Eenmaal (nr. 25) kwam uitsluitend het beeld van een acute ontsteking naar voren. Niet eenmaal werden beelden van een „lithiasis zonder meer” gezien.

Conclusie uit dit onderzoek.

Bij alle vroege vormen van het galblaascarcinoom, met name van het carcinoma in situ, zijn ontstekingsverschijnselen gevonden in dezelfde galblaaswand, waarbij de fibroplastische ontstekingsvorm op de voorgrond staat.

C. De eerste fasen van het primaire galblaascarcinoom.

In deze paragraaf zullen de *klinische gegevens* van de 65 patiënten met vroege stadia van het galblaascarcinoom worden bestudeerd. Waar nodig

zullen de gegevens vergeleken worden met die van de 52 patiënten uit de reeks late stadia (zie tabel G).

De indeling van deze paragraaf is derhalve als volgt:

- a. leeftijd en geslacht
- b. de anamnese
- c. de operatieve gegevens
- d. de röntgenologische gegevens
- e. de histologische gegevens
- f. de overlevingstijden
- g. de correlaties.

a. Leeftijd en geslacht:

Leeftijd	< 50		50-55		55-60		60-65		65-70		70-75		75-80		80-85		totaal
Geslacht	m - v		m - v		m - v		m - v		m - v		m - v		m - v		m - v		
vroege stadia																	
uit de literatuur	3	2	0	6	1	4	3	4	0	2	3	3	1	3	1	2	38
uit Nederland	0	1	2	3	1	5	3	13	3	13	3	9	0	6	0	3	65
late stadia																	
uit Nijmegen	0	1	0	3	1	8	1	6	1	11	1	10	2	6	0	1	52
subtotaal																	
beide geslachten																	
vroege stadia	6		11		11		23		18		18		10		6		103
late stadia	1		3		9		7		12		11		8		1		52
subtotaal																	
alle leeftijden			mannen				vrouwen										
vroege stadia			24				79										
late stadia			6				46										

De vroege stadia komen relatief meer in de jongere leeftijdsgroepen voor en relatief meer bij de mannen.

De reeks vroege stadia gedraagt zich ten overstaan van leeftijd en geslacht als een geselecteerde groep.

Omdat de beide reeksen uit niet identieke patientengroepen voortkomen, kunnen hier geen conclusies uit getrokken worden.

b. De anamnese:

1. Vergelijken we beide reeksen naar de aard van de anamnese dan valt bij de reeks vroege stadia het grote aantal patiënten op dat onder het beeld van een acute cholecystitis wordt opgenomen.

	Aantal patiënten met acute cholecystitis		Totaal aantal patiënten	
	aantal	%	aantal	%
Literatuur vroege stadia	17	37,7	45	= 100%
Nederland vroege stadia	28	43,0	65	= 100%
Nederland late stadia	3	5,7	52	= 100%

Bij de bespreking van de operatieve bevindingen komen wij hierop nog terug.

2. Vergelijken we de beide reeksen naar het eerder beschreven diphasische karakter dan zien wij een gelijkvormig beeld. (Zie ook Hoofdstuk II onder anamnese).

	alleen maligne fase	ook benigne fase	totaal
Vroege reeks	16 (24,6%)	49 (75,4%)	65 (100%)
Late reeks	15 (29,0%)	37 (71,0%)	52 (100%)

Tenminste 70% van beide reeksen patiënten heeft eerder galblaas-klachten gehad. Dit opent perspectieven voor de preventieve maatregelen. In het volgende hoofdstuk zullen deze perspectieven worden uitgewerkt.

c. Operatieve bevindingen.

1. Bij de vroege stadia van het galblaascarcinoom werden door de operateur 33 maal acute verschijnselen waargenomen, bij de late vormen slechts 6 maal. De verdeling naar het operatiebeeld is als volgt:

	aantal patiënten vroege stadia (65)	aantal patiënten late stadia (52)
empeem en/of hydrops	26 patiënten	2 patiënten
perforatie (bij acute ontsteking)	2 patiënten	1 patiënt
acute ontsteking	6 patiënten	3 patiënten
	34 patiënten	6 patiënten
Er werden bij 21 patiënten choledochusstenen gevonden:		
— als oorzaak van een afsluitingsicterus	10 patiënten	
— als oorzaak van ernstige koliekpijnen	6 patiënten	
— als toevallige vondst	5 patiënten	
	Totaal	21 patiënten

2. Bij 10 patiënten was de choledochussteen de aanleiding tot cholecystectomie. De patiënten boften: wegens choledochuspathologie werd met hun galblaas het carcinoom meeverwijderd en wel in een curatief operabel stadium.
3. Bij de 34 patiënten, waarbij acute ontstekingsverschijnselen, al of niet gepaard met hydrops, perforatie van de galblaaswand of empeem van het lumen, de reden tot cholecystectomie vormde, ligt het anders. Men mag hier het vermoeden hebben dat het carcinoom als trigger heeft gewerkt voor het acute ontstekingsproces. Het acute proces heeft op zijn beurt het carcinoom verklikt.

d. Het röntgenologisch onderzoek.

Treffen wij bij de reeks late stadia uitsluitend patiënten met röntgenologisch niet functionerende galblaas aan, in de reeks vroege stadia zien wij, behalve dit beeld, ook andere beelden.

Ook in de literatuur worden bij uitzondering beelden van een zwak vullende galblaas gemeld, maar meestal wordt niet beschreven of dit het resultaat van een oraal cholecystogram is geweest of van een intraveneus cholangiogram met vulling van het galblaaslumen via de ductus cysticus. De bevindingen zijn als volgt:

Uitslag röntgenologisch onderzoek bij patiënten met een galblaascarcinoom in een vroeg stadium:

a. een negatief oraal cholecystogram, gevolgd door een intraveneus negatief cholecystogram:
patient nr.: 1, 6, 10, 11, 12, 13, 16, 18, 26, 28, 40, 47, 48,
totaal 13 patiënten;

b. een negatief oraal cholecystogram, gevolgd door een positief intraveneus cholecystogram:
patient nr. 9, 29, 37, totaal 3 patiënten;

Bij patient nr. 9 werd een röntgenonderzoek 2 maanden vóór de operatie verricht. Bij de operatie werd een afsluitsteen van de galblaashals en een carcinoma in situ gevonden.

Bij patient nr. 29 werd een matige vulling gezien, 6 maanden vóór de operatiedatum. Bij operatie chronische ontstekingsverschijnselen, een choledochussteen en een carcinoom, infiltrerend in de serosa.

Bij patient nr. 37 werd een tumor gezien door de röntgenoloog. Op het röntgenbeeld stelde hij de diagnose galblaascarcinoom.

c. een zwak of matig galblaasbeeld op het oraal cholecystogram:
patient nr.: 30, 31, 38, 41, 51, 61, totaal 6 patiënten;

Bij patient nr. 30 kwam het intraveneuze cholecystogram niet op.

Bij de overige patiënten was het onderzoek $\frac{1}{2}$ —2 jaar vóór de operatie uitgevoerd.

d. een porselein galblaas:
patient nr. 20, 1 patient;

Van de andere patiënten was of het oraal cholecystogram negatief: 18 patiënten

of er werd praeeoperatief geen röntgenologisch onderzoek gedaan wegens icterus of acute cholecystitis: 20 patiënten

of de gegevens raakten verloren: 4 patiënten

Totaal 65 patiënten.

Gaat men er van uit dat het orale cholecystogram meer de functie van de galblaaswand aangeeft en het intraveneuze de doorgankelijkheid van de ductus cysticus vanuit de choledochus, dan mag men ook bij de reeks vroege vormen stellen dat er bij het carcinoom altijd galblaaswandveranderingen gevonden worden, welke aangegeven worden door een röntgenologisch zwak, slecht of niet functionerende galblaas.

Bij de bespreking van de preventie van het carcinoom zal dit gegeven opnieuw worden ingebracht.

e. De histologie.

De verslagen van de patholoog-anatoom werden bestudeerd en vergeleken. Waar onduidelijkheden of onvolledigheden waren, werden de gekleurde coupes van het praeparaat van de uitgenomen galblaas van de patient opgevraagd en opnieuw bekeken.

Het viel op dat bij de reeks vroege vormen in de eerste fasen van het carcinoom twee groeirichtingen zijn te onderscheiden. De eerste naar het lumen van de galblaas; de tweede naar de buitenzijde van de galblaaswand. Op grond van deze waarneming werden de patienten in twee groepen ingedeeld:

- de intraluminale groeiwijze,
- de intramurale groeiwijze.

Daarnaast werd nog een verdeling aangebracht naar het gelocaliseerd zijn van het carcinoom op één plaats of diffuus door de gehele galblaaswand. Aan deze tweede groep werd het multiloculair waargenomen carcinoom toegevoegd. Zo ontstonden er vier groepen van patienten:

Groep I intraluminaal en gelocaliseerd

Groep II intraluminaal en diffuus

Groep III intramuraal en gelocaliseerd

Groep IV intramuraal en diffuus.

Groep I 9 patienten (nr. 4, 24, 30, 32, 49, 54, 57, 58, 60).

Er is een duidelijke poliep, een papilloom te zien of een papillomateuze woekering zonder duidelijke steel, welke het beeld geeft van een wrat.

Groep II 8 patienten (nr. 8, 22, 41, 43, 44, 55, 56, 63).

De papillomateuze woekeringen zijn multiloculair aan de mucosazijde waar te nemen. Stukjes necrotisch weefsel worden in het lumen aangetroffen, terwijl met licht wrijven over de mucosa reeds stukjes papillomateus weefsel afbrokkelen.

Groep III 20 patienten (nr. 1, 2, 9, 10, 11, 15, 17, 21, 25, 29, 31, 33, 34, 37, 45, 46, 50, 53, 62, 65).

Het gaat om een duidelijk af te grenzen carcinoom, dat zich of in de fundus, of in het corpus, of in de hals van de galblaas laat localiseren. De groeivormen zijn die van het adenocarcinoom. De groeirichting is naar de serosa toe.

Groep IV 28 patienten (nr. 3, 5, 6, 7, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 23, 26, 27, 28, 35, 36, 38, 39, 40, 42, 47, 48, 51, 52, 59, 61, 64).

Het adenocarcinoom wordt multiloculair of diffuus door de galblaaswand heen aangetroffen; aan de lumenzijde worden nauwelijks of geen oneffenheden aangetroffen.

Bij één patient (nr. 64) werden in de mucosalaag beelden van een carcinoma in situ gevonden, terwijl elders in de galblaaswand, op vele plaatsen in muscularis en subserosa volwassen carcinoompartijen te zien waren.

In tegenstelling tot de gegevens uit de literatuur over de vroege stadia, waarbij geen patient met plaveiselcelcarcinoom werd beschreven, vonden wij in onze reeks één patient (nr. 11) met plaveiselcelcarcinoom. Daarnaast werd bij dezelfde patient een solide vorm van het adenocarcinoom gevonden.

f. Overlevingstijden.

In ons onderzoek worden geen patienten aangetroffen die stierven aan het galblaascarcinoom en/of de metastasen daarvan later dan twee jaar na datum van diagnose. In de door ons geraadpleegde literatuur wordt nergens uitdrukkelijk een latere termijn aangegeven dan 30 maanden. Voor het galblaascarcinoom mag men dus als curatieve overlevingstijd twee jaar (voor het eigen materiaal) of 30 maanden rekenen. S. Bengmark e.a. 1968 stellen twee jaar voor.

Van de reeks vroege stadia kon een complete follow-up worden verkregen. Patient nr. 50 overleed aan een longembolie. Bij de obductie werden lymphkliermetastasen langs de choledochus gevonden. De patient werd geplaatst in de kolom: Dood door/met tumor.

Patient nr. 37 overleed aan een longtumor. Van het galblaascarcinoom was toen geen spoor meer aanwezig. Helaas werd geen histologie verkregen van de longtumor. Op grond van het klinisch en röntgenologisch beeld gaf de internist bij de differentiaal diagnose de voorkeur aan een primair longcarcinoom.

Derhalve werd patient in kolom: Dood zonder verschijnselen van een galblaascarcinoom geplaatst.

Ook van de reeks late stadia kon een complete follow-up worden verkregen.

Overzicht follow-up beide reeksen patienten.

	vroege stadia	late stadia
Overlevend langer dan 3 jaar na diagnosedatum	25 patienten	geen
Overleden binnen 3 jaar zonder tekenen van tumor	6 patienten	geen
Overleden postoperatief	4 patienten	3 patienten
Overleden door/met tumorweefsel	30 patienten	49 patienten
Totaal	65 patienten	52 patienten

Tellen we uit de reeks vroege stadia de 4 postoperatief gestorven patienten niet mee, dan zijn 31 patienten gecureerd van het galblaascarcinoom, waarvan één (nr. 37) dubieus. Dit is 50% van de patienten uit de reeks vroege vormen. 30 Patientien zijn niet gecureerd van het carcinoom.

De gemiddelde overlevingstijd bij dood door tumor was voor:
de reeks vroege stadia: 11,4 maanden (1 mnd.—30 mnd.)
de reeks late stadia: 2 maanden (1½ mnd.—15 mnd.)

g. Correlaties: klinisch beeld — histologisch beeld — overleving.

Op grond van de histologische indeling in vier groepen, zoals hierboven aangegeven, kon het volgende overzicht worden gemaakt, waarin opgenomen zijn de anamnese, diagnose, operatieve bevindingen, de diepte van

infiltratie en localisatie van het carcinoom en het al dan niet overlijden van de patient aan het carcinoom.

Groep I. 9 patienten met intraluminaal groeiend, gelocaliseerd carcinoom.

Tabel F.

<i>Pat. nr.</i>	<i>klinisch-operatief beeld</i>	<i>infiltratie-diepte</i>	<i>localisatie</i>	<i>dood door carcinoom</i>
4	acute cholecystitis	muscularis	fundus	neen
24	acute cholecystitis	muscularis	fundus	neen
30	hydrops, acuut	serosa	fundus	neen
32	hydrops, acuut	muscularis	fundus	neen
49	chronische atypisch hydrops	serosa	fundus	neen
54	acute cholecystitis	muscularis	fundus	neen
57	acute cholecystitis	muscularis	hals	neen
58	acute cholecystitis	muscularis	fundus	neen
60	hydrops + icterus	serosa	hals	neen

Het gunstige resultaat van de cholecystectomy kan men verklaren door aan te nemen dat het carcinoom — door haar intraluminaal wijze van groei — als trigger werkt en een acute pathologie opwekt.

Bovendien moet men aannemen dat infiltratiekracht of infiltratiesnelheid bij deze groeiwijze milder is dan bij het intramurale ademateuze type.

Groep II. Multiple of diffuse localisatie van het papillomateuze, intraluminaal groeiend carcinoom.

8 patienten.

Tabel F.

<i>Pat. nr.</i>	<i>klinisch beeld</i>	<i>infiltratie-diepte</i>	<i>overleden aan carcinoom</i>	<i>bijzonderheden</i>
8	hydrops	serosa	ja	mengvorm met adenocylindercarcinoom
22	acute cholecystitis	muscularis	neen	geen
41	acute cholecystitis	muscularis	neen	geen
43	hydrops, acuut	in situ	neen	geen
44	hydrops, acuut	in situ	neen	geen
55	acute cholecystitis met hydrops	in situ	neen	geen
56	acute cholecystitis met hydrops	muscularis	neen	geen
63	icterus	in situ	neen	steen in choledochus

Voor deze groep berust de gunstige prognose op dezelfde mechanismen als groep I. Voor het carcinoom in situ kan men zich dat minder goed voorstellen. Hier moet men met het loutere toeval rekening houden. Dit geldt ook voor de patienten nr. 43, 44 en 55. Zij kwamen ter operatie wegens acute afsluiting van de ductus cysticus door een steen. Eveneens voor patient nr. 63, die geopereerd moest worden wegens een icterus en bij wie choledochusstenen werden gevonden.

Patient nr. 8 is aan het carcinoom overleden. De patholoog-anatoom beschrijft enerzijds papillomateuze woekeringen van het slijmvlies met carcinoombeeld en in de diepte adenomateuze, cylindercel beelden, reikend tot in de serosa.

Groep III. Tumor op een omschreven localisatie en intramurale groeiwijze.
20 patienten.

Tabel F.

<i>Pat. nr.</i>	<i>klinisch beeld</i>	<i>infiltratie- diepte</i>	<i>localisatie</i>	<i>overleden aan carcinoom</i>	<i>bijzonderheden</i>
1	empyeem	serosa	corpus	neen	ondanks doorgroei in leverweefsel en lymphklieren 7 jaar na diagnosedatum nog in leven
2	cholecystectomie à froid	serosa	corpus	neen	geen
9	hydrops door obstruerende steen	in situ	corpus	neen	geen
10	chronisch steenlijden	muscularis	hals	ja	carcinoom niet volledig verwijderd
11	icterus choledochussteen	serosa	hals	ja	geen
15	hydrops	serosa	hals	ja	carcinoom niet volledig verwijderd
17	acute cholecystitis perforatie	serosa	fundus	ja	via perforatie versleping cellen in cavum paritonei
21	icterus, empyeem	in situ	hals	post-operatief	uraemie
25	choledochussteen acute cholecystitis	muscularis	hals	ja	carcinoom niet volledig verwijderd
29	atypische bovenbuisklachten	serosa	corpus	ja	op sommige plaatsen door serosa heen gegroeid
31	ernstige kolieken	muscularis	hals	neen	geen
33	acute cholecystitis, empyeem	serosa	fundus	neen	geen
34	hydrops choledochussteen	serosa	corpus	neen	in galblaaslumen geen steen aanwezig

37	atypische boven- buisklachten	serosa	fundus	dubieus	in galblaaslumen geen steen aan- wezig; tumor op cholecystogram zichtbaar
45	acute cholecystitis, hydrops	serosa	fundus	neen	geen
46	acute cholecystitis, hydrops	muscularis	corpus	neen	geen
50	acute cholecystitis, empyeem	serosa	corpus	ja	carcinoom niet volledig verwijderd
53	acute cholecystitis	muscularis	hals	neen	geen
62	acute cholecystitis	serosa	fundus	neen	geen
65	hydrops, icterus	in situ	corpus	neen	geen

Uit deze reeks zien wij dat het carcinoom, gelocaliseerd aan de hals en doorgroeiend tot in de serosa altijd een ongunstige prognose heeft; dezelfde localisatie doch infiltratie tot in de muscularis een betere, mits de hals ook geheel verwijderd wordt. Men moet zich daarom afvragen of het voor de patienten nr. 10, 15 en 25 niet beter was geweest een relaparotomie te doen om vooralsnog het galblaasrestant te verwijderen.

De corpus- en funduslocalisatie met infiltratie tot in de muscularis komt weinig voor en heeft een gunstige prognose.

De funduslocalisatie met serosainfiltratie laat een gunstige prognose zien. Bij patient nr. 17 mag men aannemen dat de carcinoomcellen via de perforatie de vrije buikholte besmet hebben.

De corpuslocalisatie met serosainfiltratie laat overlevenden zien in alle gevallen waar de patient onder een acuut beeld werd opgenomen.

Bij patient nr. 50, de uitzondering, was het carcinoom niet volledig verwijderd. Ook bij deze patient zou het zin gehad hebben naar volledigheid bij de cholecystectomie te streven en relaparotomie te verrichten.

Groep IV Het diffuus of multiloculair gelocaliseerd galblaascarcinoom en intramurale groeiwijze.

28 patienten.

Tabel F.

Pat. nr.	<i>klinisch beeld</i>	<i>infiltratie- diepte</i>	<i>dood door carcinoom</i>	<i>bijzonderheden</i>
3	hydrops, empyeem	serosa	ja	geen
5	2 jaar galsteenkolieken	serosa	ja	geen
6	koliekpijnen	serosa	ja	geen
7	icterus, subacute cholecystitis	serosa	ja	geen

12	atypische boven- buiksklachten	serosa	ja	postoperatief aan longembolie over- leden, geen obductie
13	hydrops	<i>muscularis</i>	neen	geen
14	chronische klachten schrompel galblaas	serosa	ja	geen
16	kolieklpijnen	serosa	ja	geen
18	subacute cholecystitis	serosa	ja	geen
19	subacute cholecystitis	serosa	ja	geen
20	wisselend icterus met papilstenose	serosa	ja	geen
23	atypische boven- buiksklachten	serosa	ja	geen
26	kolieklpijnen	serosa	ja	geen
27	icterus door choledochussteen	serosa	ja	geen
28	subacute cholecystitis	serosa	ja	geen
35	kolieklpijnen	serosa	ja	geen
36	icterus wegens choledochussteen en perforatie galblaas	serosa	ja	geen
38	icterus wegens choledochussteen subacute cholecystitis	serosa	ja	geen
39	atypische boven- buiksklachten	serosa	neen	doorgroei in lever- weefsel en lymph- spleten
40	kolieklpijnen	serosa	ja	geen
42	kolieklpijnen	serosa	ja	geen
47	icterus wegens choledochussteen	serosa	ja	geen
48	acute cholecystitis	serosa	ja	geen
51	subacute cholecystitis	serosa	onbekend	postoperatief over- leden wegens hepato-renaal syndroom
52	acute cholecystitis	serosa	ja	geen
59	subacute cholecystitis	serosa	onbekend	3 maanden na operatie aan een cholangitis over- leden; geen obductie
61	icterus wegens choledochussteen	<i>muscularis</i>	neen	geen
64	kolieklpijnen	<i>muscularis</i>	neen	ook plaatsen met carcinoma in situ

In deze groep (IV) vinden wij bij uitzondering een acute opname (nr. 48 en 52), gevolgd door een cholecystectomie op de eerste of tweede dag van het ziekenhuisverblijf.

De patienten nr. 51 en 59 werden respectievelijk na vijf en drie dagen geopereerd. Het is onzeker hoe bij hen de prognose zou zijn geweest als zij niet postoperatief waren overleden.

De groep (IV) bestaat dus voornamelijk uit patienten bij wie het carcinoom zich ongestoord en zelf niet storend kon ontwikkelen totdat de galblaas, op grond van chronisch galblaaslijden, electief of wegens atypische bovenbuiksklachten na observatie op de interne afdeling, of wegens primair choledochuslijden, werd verwijderd.

Bij drie patienten was slechts de muscularis geïnvadeerd. Zij bleven alle drie in leven.

Bij één patient (nr. 39) bleek, ondanks de infauste prognose door de patholoog-anatoom gesteld, een overleving van 6 jaar aanwezig.

Overzicht correlatie groeiwijze, localisatie, infiltratiediepte en overleving. Het aantal patienten aan carcinoom overleden is tussen haakjes gezet.

				infiltratiediepte			totaal overledenen
				in situ	muscularis	serosa	door carcinoom
Intra-luminaal	I. localisatie 9 patienten	hals	2 pat.	0	1	1	(0)
		fundus	7 pat.	0	5	2	(0)
		corpus	0 pat.	0	0	0	(0)
	II. niet gelocaliseerd 8 patienten			4	3	1 (1)	(1)
Intra-muraal	III. localisatie 20 patienten	hals	7 pat.	1	4 (2)	2 (2)	(4)
		fundus	5 pat.	0	0	5 (1)	(1)
		corpus	8 pat.	2	1	5 (2)	(2)
	IV. niet gelocaliseerd 28 patienten			0	3	25 (25)	(25)
totaal aantal patienten 65				7	17 (2)	41 (31)	(33)

- Carcinoom in de lymphklier op de driesprong (nr. 6, 18, 30, 37 en 50): bij twee patienten (nr. 30 en nr. 37) werd het carcinoom definitief gecureerd met een cholecystectomie; bij nr. 37 groeide het carcinoom tot in de muscularis, bij de andere tot de serosa.

- Carcinoom in leverweefsel:

bij de patienten nr. 1 en nr. 39 werd door de patholoog-anatoom tumor in het leverweefsel waargenomen, dat met de galblaas was meegkomen. Bij beide patienten werd de prognose infaust gesteld. Beide patienten zijn nog in leven, respectievelijk 7 en 6 jaar na diagnosedatum.

CONCLUSIE:

Uit bovenstaande studie komt de schrijver tot het vaststellen van de volgende eigenschappen van het galblaascarcinoom:

1. Er zijn twee groeiwijzen van het galblaascarcinoom: de intraluminale en de intramurale groeiwijze.
2. Bij de eerste groeiwijze komt het gelocaliseerde carcinoma in situ niet voor. De localisatie is voornamelijk in de fundus, een enkele maal in de hals, doch nooit in het corpusgebied van de galblaas.
3. Infiltratie in de muscularis betekent voor alle gevonden carcinomen een gunstige prognose, mits men het carcinoom geheel verwijdert, hetgeen voor het halsgebied niet altijd mogelijk is.
4. De halslocalisatie met serosainfiltratie heeft een gunstige prognose voor de intraluminale groeiwijze, voor de intramurale groeiwijze een ongunstige prognose.
5. Het diffuus in of op de galblaaswand aangetroffen carcinoom, (dus bij beide groeiwijzen) leidt altijd tot de dood.
6. Het aantreffen van carcinoomweefsel in meegenomen leverbedweefsel is niet zondermeer een prognostisch slecht teken.
7. Het aantreffen van carcinoomweefsel in de lymphklier op de driesprong is evenmin een infaust teken.

Samenvattend krijgt men van de pathogenese van het galblaascarcinoom door deze bestudering van de ziektegeschiedenissen van patienten met een vroeg stadium van het galblaascarcinoom het volgende beeld:

Het carcinoma in situ wordt toevallig ontdekt als begeleidend verschijnsel, veelal bij een acuut galblaas- of choledochuslijden.

Het carcinoom dat intraluminaal groeit, werkt als een trigger op het onderliggende benigne galblaaslijden, dat acuut exacerbeert. Dit leidt tot spoedopname van de patient, de verwijdering van zijn galblaas en de curatieve behandeling van het carcinoom, tenzij het carcinoom diffuus tot in de serosa is geïnfiltréerd. Deze intraluminale groeiwijze lijkt milder ten aanzien van infiltratiekracht.

Het carcinoom dat intramuraal groeit komt ofwel door triggering, vooral bij halslocalisatie, ofwel bij toeval (choledochussteen, afsluitsteen cysticus, empyeem) in het nog gelocaliseerde stadium met de cholecystectomie aan het licht en heeft dan een gunstige prognose.

In de andere gevallen groeit het intramurale carcinoom ongehinderd, en zelf niet hinderend, door totdat de serosa is doorbroken en de prognose daarmee infaust is geworden.

DE PREVENTIE VAN HET PRIMAIRE GALBLAASCARCINOOM

„Carcinoma of the gallbladder is almost entirely preventable”.

S. F. Ochsner 1960.

Inleiding.

Een curatieve behandeling van het primaire galblaascarcinoom kan op het moment dat het tumorproces macroscopisch aanwijsbaar is, slechts bij een zeer beperkt aantal patiënten uitgevoerd worden. Het heeft daarom zin aandacht te besteden aan de preventie van dit lijden.

De primaire preventie.

Houdt men zich strikt aan het begrip preventie, te weten gerichte maatregelen om carcinoom van de galblaas te voorkomen, dan zou deze paragraaf zeer kort zijn. De gedachten gaan dan u't naar het vermijden van bepaalde humane pathologieën.

Men denkt hierbij aan de proeven van J. G. Fortner e.a. (1961) die, na succesvol opwekken van carcinoom bij 5 katten door middel van Methyl-cholanthreen pillen in de afgebonden galblaas, menen dat een fout in de stofwisseling van galzuren, cholesterol en andere steroïden een chemische verbinding oplevert, welke carcinogeen werkt.

Ook K. H. Brandt e.a. (1972) houden rekening met zo'n in de menselijke pathologie bekend soort mechanisme, dat te voorkomen valt met het corrigeren van de stofwisselingsstoornis.

T. F. Mancuso e.a. (1970) vinden een hoog voorkomen van het galblaascarcinoom bij rubberfabrieksarbeiders en suggereren een beroepspathogenese en L. S. Krain (1972) ook in automobiel- en textielfabrieken.

De secundaire preventie.

In de literatuur wordt als preventie ook het verwijderen van pathologisch weefsel verstaan indien zulk een weefsel aan een carcinomateus proces van dat weefsel blijkt vooraf te gaan en in een beduidend percentage deze carcinomateuze degeneratie ook werkelijk plaatsvindt. Voor het galblaascarcinoom komt dat neer op een cholecystectomie.

Waar in het vorige hoofdstuk de chronische cholecystitis werd aangemerkt als een weefselverandering, die altijd aan het galblaascarcinoom voorafgaat, zal in dit hoofdstuk nagegaan worden hoe men op grond hiervan een indicatie tot cholecystectomie kan realiseren.

Waar in de literatuur het geheel van het benigne galblaaslijden betrokken wordt bij de preventie van het carcinoom, zal ook vanuit dit standpunt de indicatie tot cholecystectomie worden bestudeerd.

Zo valt dit hoofdstuk vanzelf uiteen in twee delen: de indicatie t.o.v. het benigne galblaaslijden in het algemeen (I) en die t.o.v. de chronische cholecystitis in het bijzonder (II).

I. De indicatie tot cholecystectomy voor benigne galblaaslijden in het algemeen, als preventie voor het galblaascarcinoom.

Inleiding.

Eerst zal uit de literatuur de mening van andere schrijvers worden bestudeerd. Ten aanzien van de benigne nieuwvormingen zal daarmee worden volstaan. Ten aanzien van het overige benigne galblaaslijden zal een aanvullend eigen onderzoek volgen. Het blijkt n.l. dat bij vele auteurs de carcinoomleeftijd van 45 of 50 jaar een sterke rol speelt. Bij sommigen zelfs een dubbele rol.

Naast de carcinoomverwachting wordt als parallellopend motief de sterke toename van benigne complicaties van het galblaaslijden boven het 50e levensjaar aangewezen. Deze dubbele rol van de leeftijd wordt in een apart onderzoek belicht.

Omdat het bij het bestuderen van de ziektegeschiedenissen van galblaascarcinoompatienten was opgevallen dat bij vele patienten zulk een langdurig benigne galblaaslijden was voorafgegaan, werd nagegaan in hoeverre door het plannen van een cholecystectomy in een vroeg stadium had kunnen voorkomen worden dat de patient aan een galblaascarcinoom kwam te overlijden.

Zo ontstaan er vier paragrafen:

- A. De indicatie tot cholecystectomy bij benigne nieuwvormingen in de galblaas.
- B. De mening in de wereldliteratuur over cholecystectomy als preventie voor het galblaascarcinoom.
- C. Het dubbele motief van de toeneming van de ernst van het benigne galblaaslijden boven de 50 jaar (de carcinoomleeftijd).
- D. De bekorting van de duur van het benigne galblaaslijden.

A. De indicatie tot cholecystectomy op grond van de papillomateuze nieuwvorming van de galblaas.

In de literatuur wordt naar analogie van de colonpoliep ook de galblaaspoliep en het galblaaspapilloom verdacht van praecanserositeit (W. A. A. G. Macbeth 1964, E. J. Tabah 1953). Hoewel de carcinomateuze ontaarding van deze galblaasvormsels zeker in mindere mate is waargenomen dan bij de colonpoliep of het papilloom (R. V. Grieco e.a. 1963), wordt toch geadviseerd om bij patienten met papillomen en poliepen in de galblaas een cholecystectomy te verrichten (H. W. Jones en J. H. Walker 1957, S. F. Ochsner 1960, G. F. Schiave en A. Volta 1964, E. A. Ten Eyck 1958). Bij papillomen geldt dit volgens G. E. Schnug (1958) in sterkere mate dan voor de poliepen. S. Sherlock (1968) zegt dat men bij poliepen geen carcinoom heeft te verwachten.

Bij 1000 röntgenonderzoeken van de galblaas kan men 4—8 polypoide

vormsels verwachten (E. H. Harrison e.a. 1963, E. A. Ten Eyck 1958). Het dient wel aanbeveling het röntgenonderzoek te herhalen alvorens tot electieve chirurgie over te gaan, want E. H. Harrison (1963) vond bij 15⁰% van de patienten, bij wie het eerste röntgenonderzoek een poliep te zien gaf, bij het tweede röntgenonderzoek deze afwijking niet meer. Het standpunt is dus: bij polypoide vormsels in de galblaaswand, bij röntgenologisch onderzoek vastgesteld, dit onderzoek te herhalen en bij gelijke bevindingen een cholecystectomy te verrichten.

B. De mening in de wereldliteratuur over cholecystectomy als preventie van het galblaascarcinoom.

H. E. Schornagel en M. Straub (1954) zien samenhang tussen de ontsteking van de galblaas en het ontstaan van carcinoom in dit orgaan. Zij menen dat alleen preventieve maatregelen zin hebben omdat het carcinoom van een vrij in de buik en buiten de galwegen gelegen orgaan pas symptomen geeft in het inoperabele stadium. Zij geven als richtlijn voor de preventie een dieet en een leefwijze.

M. Reifferscheid, die in 1949 stelde dat galstenen en galblaascarcinoom twee afzonderlijke pathologieën zijn, rangschikte in 1960 het galblaaslijden onder de prae-neoplastische ziekten samen met:

- calleus maagulcus
- chronische gastritis
- pernicioze anaemie
- polypeus adenoma coli
- colitis ulcerosa.

F. A. Jones (1953) toont in een goed doorwrochte statistische studie aan dat op 2882 secties, over de periode 1941—1950 in het Hammersmith Hospital in Londen, 231 galsteendragers zijn gevonden waarvan 30 door het steenlijden overleden en 8 door een galblaascarcinoom, waarvan 6 met concomiterend steenlijden.

J. Lund (1960) geeft een prachtig overzicht van 526 patienten met galblaasklachten, die niet werden geopereerd. Hij volgde ze over een periode van 5—20 jaar.

Van de 138 overledenen stierven 14 aan het galsteenlijden:

- 5 acute cholecystitis
- 2 leverabscessen
- 2 pancreatitis
- 3 galblaascarcinoom
- 1 galsteenileus
- 1 postoperatief na ectomie voor acute cholecystitis.

105 patienten ondergingen, wegens complicaties later, toch nog een cholecystectomy.

Uit zijn tabellen kan men de volgende conclusies trekken:

1. complicaties zijn voor alle leeftijdsgroepen gelijk,
2. er bestaat een correlatie tussen lengte anamnese voor galsteenlijden en percentage complicaties (rechtevenredig) (zie ook U. J. Wassner, 1957),
3. er bestaat geen correlatie tussen aanwezigheid of afwezigheid van symptomen en het percentage complicaties,

4. morbiditeit postoperatief neemt met stijgende leeftijd af,
5. mortaliteit door galblaaspathologie neemt met stijgende leeftijd toe.

U. J. Wassner (1957) deed een statistisch onderzoek van 8.000 patienten met galstenen. Met inachtnemen van scherpe statistische criteria komt hij tot de volgende voor ons interessante conclusie:

Er ligt gemiddeld 17—25 jaar tussen het begin van de symptomen van het galblaaslijden en de chirurgische behandeling daarvan. Het begin ligt tussen 20 en 30 jaar, de operatie tussen 30 en 60 jaar.

De postoperatieve morbiditeit correleert direct met de lengte van de praepreoperatieve anamnese en niet met de leeftijd als zodanig. Het advies is duidelijk; wie de complicaties van het benigne galsteenlijden wil vermijden moet de stenen en de galblaas niet te lang laten zitten en daarbij niet letten op de leeftijd.

Behalve steen en ontsteking komt in de literatuur als factor de leeftijd naar voren. Vele auteurs menen dat men in de carcinoomleeftijd, dus boven het 45e tot 50e jaar, de indicatie tot cholecystectomy moet uitbreiden wegens de kans op carcinomateuze degeneratie van de reeds zieke galblaas in deze leeftijdperiode (K. H. Brandt e.a. 1972).

Andere auteurs pleiten voor een ruime indicatiestelling tot cholecystectomy juist onder het 50e levensjaar van de patient, enerzijds om de te verwachten carcinoomvorming voor te zijn, anderzijds om de complicaties van zowel het conservatief als operatief behandelde galblaaslijden, de contra-indicaties tot operatie die zich boven het 50e levensjaar beduidend meer voordoen dan daaronder, te vermijden.

Naarmate de carcinoomverwachting bij de diverse auteurs zwaarder weegt wordt de indicatiestelling tot cholecystectomy ruimer. Bij deze indicatiestelling zijn vier categorieën te onderscheiden:

1ste categorie:

cholecystectomy, indien stenen zijn aangetoond of op grond van röntgenonderzoek kunnen worden vermoed (röntgenologisch niet-functionerende galblaas),

2de categorie:

1ste categorie, doch uitsluitend bij het bereiken van de carcinoomperiode voor de galblaas (45e of 50e levensjaar),

3de categorie:

1ste categorie, doch met uitsluiting van het symptoomloze galblaaslijden (de silent stones),

4de categorie:

cholecystectomy, uitsluitend indien zich een of meerdere malen de volgende complicaties hebben voorgedaan:

1. acute cholecystitis en/of infiltraatvorming,
2. hydrops,
3. empyeem,
4. mechanische icterus.

In de volgende tabel (nr. VI) zijn de schrijvers ingedeeld naar indicatiestelling zoals hierboven beschreven.

Tabel VI Indicatiestelling tot cholecystectomie bij verschillende schrijvers met het oog op de preventie van het galblaascarcinoom (literatuur na 1950)

1ste categorie	2de categorie	3de categorie	4de categorie
Alle patiënten met aangetoonde cholelithiasis, ongeacht leeftijd of aanwezige symptomen	Alle patiënten met aangetoonde cholelithiasis boven de 50 jaar, ongeacht aanwezigheid van symptomen	Alle patiënten met aangetoonde cholelithiasis en duidelijke symptomen, ongeacht de leeftijd	Alle patiënten met ernstige complicaties van een galsteenlijden, ongeacht de leeftijd
A A Arianoff 1951 E Delannoy e a 1956 Fauvert 1952 H Fraisse e a 1954 H Gieseler e a 1965 F Glenn e a 1957 Graham Finney 1957 A Horwitz e a 1960 H van Hyde 1950 J Kuntzmann 1957 R E Mc Curdy 1955 L R Milner 1963 S F Ochsner e a 1960 L M Rivkin 1955 G D Strauch e a 1960 E L Strohl e a 1957 B Thorbjarnarson 1959	K H Brandt e a 1972 R D Brasfield 1956 A Brunschwig 1953 S I Diaz 1963 P H Gerst 1961 P J Kuyer 1972 P Leonard 1962 C W Mc Laughlin 1964 R A Marcial-Rojas e a 1961 F. N. Suma e a 1951	J Cardinal 1953 P Chene e a 1954 M Doutre 1961 H Fraisse e a 1954 F Glenn e a 1957 L J Raposo 1964 M Reifferscheid 1959 P W Russell 1950 A Schneiderbaur e a 1951 S Sherlock 1968 B J Tabet 1960 A Torvik e a 1960	R Boller 1951

Er is geen overeenstemming over de mate waarin en de reden waarom men de carcinoomverwachting laat meespreken bij de indicatie tot cholecystectomie.

De schrijvers zijn het er allen wel over eens dat de carcinoomverwachting alléén nooit de indicatie kan vormen voor cholecystectomie, doch altijd opgeteld moet worden bij de verwachting van complicerend, soms ook tot de dood voerend benigne galblaaslijden (F. A. Jones 1953, J. Lund 1960 en Ch. W. Mc Laughlin 1964).

C. Het dubbele motief: de toeneming van de ernst van het benigne galblaaslijden boven het 50e levensjaar.

G. Olthuis e a (1970) op klinische en U. J. Wassner (1957) op statistische gronden geven reeds vele motieven tot een cholecystectomie „zonder uitsel”. Zij betrekken daarbij niet de carcinoomverwachting of de carcinoomleeftijd.

In onze patientengeschiedenissen werd steun gezocht voor de opvatting een cholecystectomie tenminste vóór het 50e levensjaar te verrichten. Voor dit onderzoek werden 2039 ziektegeschiedenissen gebruikt van patienten, die voor een galblaaslijden op de chirurgische afdeling werden opgenomen (1952—1962).

De patienten waren opgenomen óf voor een electieve cholecystectomie, óf voor behandeling van een acuut opgetreden galblaaslijden. Voor bewerking voor ons onderzoek bleven 1667 ziektegeschiedenissen over van geopereerde patienten en 66 ziektegeschiedenissen van niet-geopereerde patienten.

— Patienten met cholecystopathie:	2039	100 %
— Onbruikbaar voor het onderzoek:	306	15 %
— Geschikt voor onderzoek:	1733	85 %
Patienten voor onderzoek:	1733	100 %
Cholecystectomie uitgevoerd:	1667	96,2%
Conservatief behandeld wegens:		
— contraindicaties:	23	1,3%
— infiltraatvorming:	43	2,5%

De gegevens werden zo gerangschikt dat men mogelijke correlaties tussen — histologie — operatieve bevindingen — duur van anamnese van galblaasklachten en het röntgenonderzoek — op het spoor zou kunnen komen. We zullen nu het gedrag van het galblaaslijden t.o.v. het 50e levensjaar van de patient in de volgende aspecten nagaan:

1. de lengte van de anamnese,
2. de histologische beelden van de uitgenomen galblaas,
3. de bevindingen bij operatie, het voorkomen van choledocholithiasis,
4. de postoperatieve letaliteit,
5. de contraindicatie tot operatie,
6. het voorkomen van het galblaasinfiltraat.

ad 1. De lengte van de anamnese van galblaasklachten, voorafgegaan aan de cholecystectomie ten aanzien van het 50e levensjaar.

De lengte van de anamnese werd verdeeld in:

1. *acuut opgenomen met een aanlooptijd van ten hoogste 2 weken (bijv. bij icterus, hydrops),*
2. *twee weken tot een half jaar, waarin vele cholecystectomieën à froid vallen,*
3. *langer dan een half jaar tot 2 jaar, een bruikbare en betrouwbare periode ten aanzien van het geheugen van de patient,*
4. *langer dan 2 jaar, waarvan het aantal jaren vaak minder betrouwbaar is.*

Zo ontstond de volgende tabel (K₁).

Tabel K₁. Lengte anamnese t.o.v. de carcinoomleeftijd.

	totaal	< 50 jaar	> 50 jaar
acuut —2 weken	79 (4,7%)	40 (4,8%)	39 (4,7%)
2 weken—1/2 jaar	848 (50,9%)	432 (51,3%)	416 (50,4%)
1/2 jaar —2 jaar	473 (28,4%)	244 (29,0%)	229 (27,8%)
2 jaar —5 jaar	267 (16,0%)	126 (14,9%)	141 (17,1%)
totaal	1667 (100 %)	842 (100 %)	825 (100%)

Er blijken enkele kleinere verschillen aan de dag te treden tussen de leeftijdsgroepen onder en boven de 50 jaar. De langdurende anamnese van 2—5 jaar neemt met slechts 2,2% toe boven de 50 jaar, terwijl iets minder dan de helft van de patienten eerst boven de 50 jaar een cholecystectomie ondergaat. Men mag dus aannemen dat een groot deel — zij het minder dan de helft — van de patienten eerst boven de 50 jaar klachten krijgt, zodat voor hen het advies om vóór het 50e jaar een cholecystectomie te ondergaan niet geldt.

ad 2. De histologische eigenschappen van de uitgenomen galblaas boven en onder het 50e levensjaar.

Hiervoor werden de diagnosecategorieën gebruikt zoals door de patholoog-anatoom aangegeven.

1. Acute cholecystitis;
2. Chronische cholecystitis;
3. Fibrose van de galblaas;
4. Lithiasis.

Uiteraard zijn combinaties mogelijk, zoals acute exacerbaties van chronische ontstekingen. In dat geval wordt het beeld onder de categorie acute ontsteking gerangschikt.

Bij de combinatie chronische- en fibrotische ontstekingsbeelden werd voor het meest uitgesproken beeld gekozen.

Zo ontstond de volgende tabel (K₂).

Tabel K₂. Histologische bevindingen t.o.v. de carcinoomleeftijd.

	totaal	< 50 jaar	> 50 jaar
acut	171 (10,3%)	73 (8,7%)	98 (11,9%)
chronisch	495 (29,0%)	235 (27,9%)	250 (30,3%)
fibrose	412 (24,7%)	195 (23,1%)	217 (26,3%)
lithiasis g.b.	599 (36,0%)	339 (40,3%)	260 (31,5%)
totaal	1667 (100 %)	842 (100 %)	825 (100 %)

Boven de 50 jaar: de acute ontsteking neemt met 3,2% toe, de chronische beelden met 5,6%.

ad 3. De bevindingen bij operatie boven en onder het 50e levensjaar.

De operatieve bevindingen werden verdeeld in:

1. Hydrops van de galblaas, waarbij macroscopisch geen duidelijke ontstekingsverschijnselen te zien zijn.
2. Acut ontstoken galblaas, die in vele gevallen sterk vergroot tot hydroptisch veranderd is.
3. De dikwandige, duidelijk pathologische galblaas, die vaak de vorm van een schrompelgalblaas aanneemt.
4. De dunwandige, normaal gekleurde galblaas, waarvan de aanwezigheid van stenen in het lumen de enige afwijking vormt.

Zo ontstond de volgende tabel (K₃).

Tabel K₃. Operatieve bevindingen (behalve cholelithiasis).

galblaas wand	totaal	< 50 jaar	> 50 jaar
hydrops	383 (22,9%)	181 (21,5%)	202 (24,5%)
acuut ontstoken	115 (6,9%)	44 (5,3%)	71 (8,6%)
dikke wand + schrompelgalblaas	388 (23,4%)	170 (20,2%)	218 (26,4%)
geen afwijkingen	781 (46,8%)	447 (53,0%)	334 (40,5%)
totaal	1667 (100 %)	842 (100 %)	825 (100 %)

Het aantal bij operatie gevonden afwijkingen aan de galblaas neemt tezamen met 12,5% toe, waarvan de dikke galblaaswand of de schrompelgalblaas met 6,2%, de acuut ontstoken en hydroptische galblaas met resp. 3% en 3,3% boven de 50 jaar.

Van de 115 patienten met een acuut ontstoken galblaas waren er 71 (61%) boven de 50 jaar.

Het aantal patienten, bij wie een choledochussteen werd aangetroffen bedroeg 259 (15,5% van het totaal aantal onderzochte patienten). Hiervan waren 166 patienten (64%) boven de 50 jaar en 93 patienten (36%) onder de 50 jaar. (Zie tabel P).

ad 4. De postoperatieve letaliteit.

Van de 38 patienten die postoperatief overleden (2,3% van het totaal) (longembolie, hartinfarct) bleken 37 patienten ouder te zijn dan 50 jaar.

ad 5. Van de 31 patienten, bij wie een contraindicatie op andere gronden dan een graviditeit werd vastgesteld (1,0% van het totaal), was de leeftijd van 25 patienten boven de 50 jaar en slechts 6 daaronder.

ad 6. Van de 43 patienten met een galblaasinfiltreat, waarvoor klinisch conservatief werd behandeld (2,5% van het totaal), was van 34 patienten de leeftijd boven het 50e jaar.

Samenvattend kan men zeggen dat t.a.v. het 50e levensjaar

1) de duur van de voorafgaande galblaasanamnese niet opvallend verandert,

dat boven het 50e levensjaar:

2) de histologische beelden duidelijk verslechteren,

3) de macroscop'sch waarneembare ziektebeelden in ernst toenemen,

4) de contraindicaties tot cholecystectomie verdubbelen,

5) de letaliteit voor het eerst optreedt,

6) het optreden van een galblaasinfiltreat verviervoudigt,

7) choledocholithiasis bijna verdubbelt.

De vraag of het gedrag van het galblaaslijden t.o.v. het 50e levensjaar conclusies inhoudt voor de behandeling van het galblaaslijden kan nu worden beantwoord.

Indien men de complicaties van het niet-behandelde benigne galblaaslijden en de contraindicaties tot cholecystectomy wil vermijden en de post-operatieve letaliteit wil voorkomen, dan heeft het zin om het 50e levensjaar bij de indicatie tot cholecystectomy te betrekken en wel als volgt:

Het galblaaslijden dat zich vóór het 50e levensjaar voordoet, dient ook vóór die leeftijd behandeld te worden met een cholecystectomy. Het galblaaslijden dat zich na het 50e levensjaar voordoet dient zo snel mogelijk behandeld te worden met een cholecystectomy in het electieve stadium, dus voordat zich een complicatie kan voordoen.

D. De bekorting van de duur van het benigne galblaaslijden.

(Zie tabellen F en G).

Bij het bestuderen van de ziektegeschiedenissen van patienten met galblaascarcinoom was het opgevallen dat bij zeker de helft van die patienten een langdurig benigne galblaaslijden aan het optreden van het galblaascarcinoom vooraf was gegaan.

Voor de hand ligt dus om na te gaan of een indicatie tot cholecystectomy bij deze patienten niet reeds gesteld had kunnen worden op een moment dat het carcinoom zich ofwel nog niet had voorgedaan, ofwel zich in een zodanig stadium bevond dat een cholecystectomy tevens het einde van dit carcinoom zou hebben betekend.

Hiertoe moest de termijn bepaald worden waarbinnen het carcinoom zich ontwikkelt. Deze termijn werd gesteld op 24 maanden en wel op de volgende gronden:

De laatst overledene uit onze serie van voor galblaascarcinoom geopereerde patienten stierf 24 maanden na de operatie en wel aan het carcinoom en/of de metastasen daarvan (patient nr. 19). Indien de cholecystectomy eerder zou zijn uitgevoerd zou deze patient waarschijnlijk niet aan het carcinoom zijn overleden. De patholoog-anatoom zou dan in deze galblaas ofwel geen carcinoom hebben aangetroffen, ofwel in een zodanig stadium dat met de cholecystectomy ook het carcinoom zou zijn verwijderd.

Dit is dus de langstdurende periode die een galblaascarcinoom na datum van diagnose heeft opgeleverd.

Bij het galblaascarcinoom zijn metastasen later dan twee jaar na diagnosedatum gevonden van casuïstisch en disputabele aard.

Waar er een verscheidenheid van agressiviteit van het carcinoom ten opzichte van de drager wordt aangenomen, zullen de meer agressieven in het algemeen een kortere periode van overleving na diagnosedatum nodig hebben. Voor onze beschouwing werkt dat alleen maar gunstig.

Uitgangspunt voor het nu volgende onderzoek is dat indien een patient een cholecystectomy zou hebben ondergaan voordat zijn infaust verlopende periode inging, hij door de cholecystectomy zou zijn gered. Er is dus een periode van carcinoomontwikkeling, waarin cholecystectomy curerend werkt en een periode waarin dit niet meer zo is. Deze tweede periode is bij het langzaamst ontwikkeld carcinoom 24 maanden.

Er is weliswaar één patient (nr. 27) waarbij de dood 30 maanden na cholecystectomy bij een galblaascarcinoom volgde. Bij deze patient ging het echter om een entmetastase in het incisielitteken onder de rechter ribben-

hoog. Deze entumor had een geheel eigen verloop, terwijl van een uitbreiding van het oorspronkelijke proces (langs de lymphwegen van de choledochus, pancreas, grote buikvaten en/of naar de lever) geen sprake was.

Om praktische redenen werd de periode van 24 maanden op 30 maanden gebracht. De toegevoegde zes maanden bevatten de tijdsperiode waarin het gezondheidszorgproces van galblaasklachten, consult huisarts, consult specialist tot aan de datum van cholecystectomy kan worden afgewikkeld. Uitgaande van deze periode van 30 maanden werd van alle patienten uit beide reeksen de praeoperatieve periode van benigne galblaasklachten opgeteld bij de postoperatieve periode die tot de dood door carcinoom leidde. De operatie- of sectiedatum werd als datum van diagnose gebruikt. Deze gegevens werden in een histogram uitgebeeld. (M)

Zo ontstond een groep van 22 patienten voor wie de periode van praeoperatief galblaaslijden voldoende zou zijn geweest voor een eerdere indicatie tot cholecystectomy.

Conclusie hieruit is dus dat voor 22 van de 73 patienten die aan het carcinoom overleden een cholecystectomy uitgevoerd had kunnen worden in een vroegere periode, zodat het galblaascarcinoom bij hen niet de doodsoorzaak zou zijn geworden.

Het is uit het histogram duidelijk dat bij een indicatieperiode van twee jaar dit getal 27 zou zijn geweest.

Conclusie:

Welke carcinoomperiode men dan ook arbitrair moge vinden, duidelijk is in ieder geval dat het zin heeft bij galblaasklachten of atypische bovenbuiksklachten zonder uitstel een röntgenologisch galblaasonderzoek te verrichten en bij gebleken afwijkingen de indicatie tot cholecystectomy te stellen, zodat ook zonder uitstel de aangewezen operatie kan volgen.

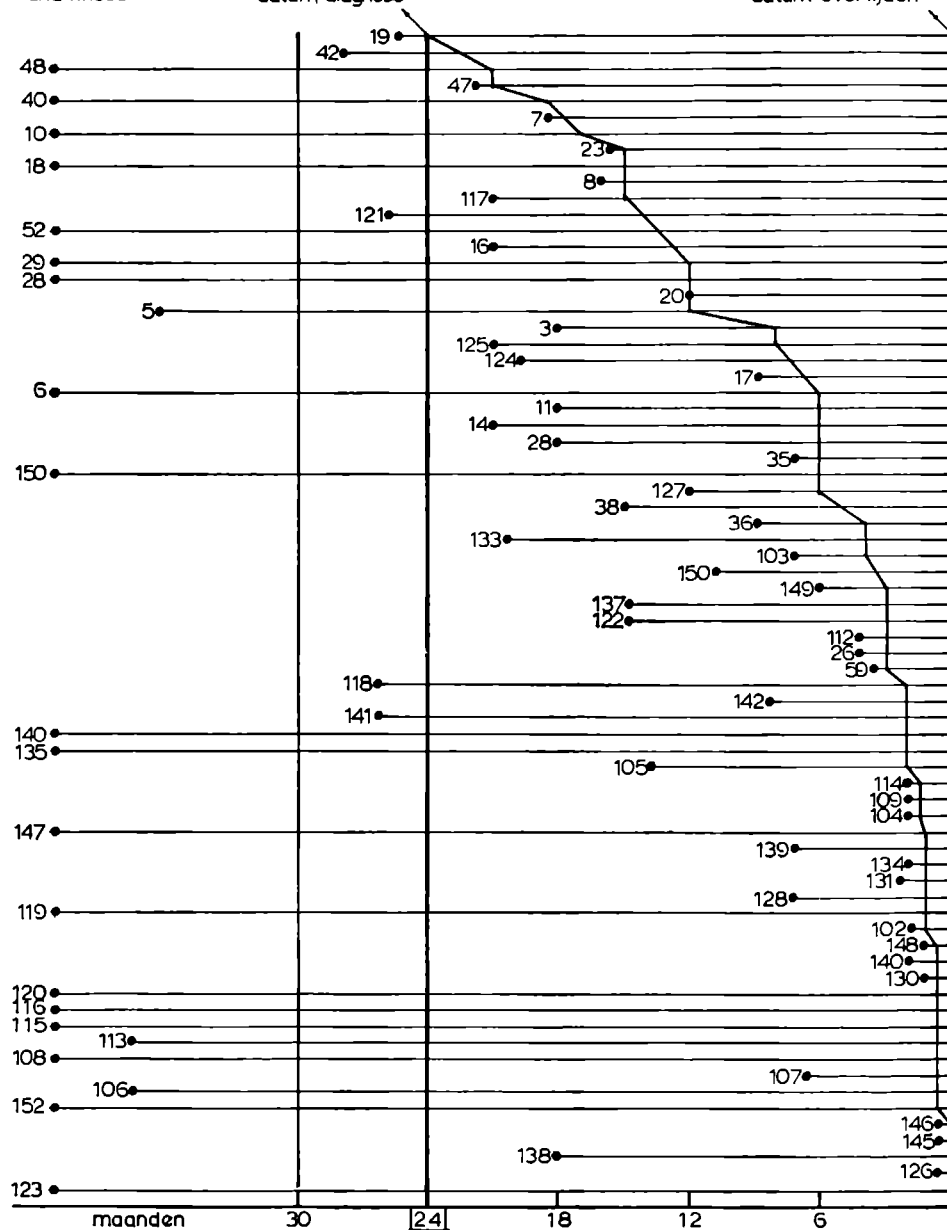
Histogram M

De cijfers corresponderen met de patientennummers van tabel F en G

• datum begin
anamnese

datum diagnose

datum overlijden



II. De Indicatie tot cholecystectomie voor chronische cholecystitis in het bijzonder als preventie voor het ontstaan van een galblaascarcinoom.

A. Het aantonen van een chronische cholecystitis

B. Het voorkomen van de röntgenologisch niet functionerende galblaas

ad A. In hoofdstuk IV werd aangegeven dat de chronische cholecystitis zeer waarschijnlijk aan het galblaascarcinoom voorafgaat.

Wij willen nu deze informatie gebruiken voor de preventie van het carcinoom. Daarom zal worden nagegaan of de chronische cholecystitis op een eenvoudige wijze valt te diagnostiseren.

Hiertoe worden de gegevens van de 1667 patienten, bij wie een cholecystectomie werd uitgevoerd, zodanig gerangschikt dat de diagnose van de patholoog-anatoom gerelateerd kan worden aan de gegevens van de operateur, de duur van het anamnestic galblaaslijden en de röntgenologische bevindingen (zie tabel P-P₁-P₂).

Voor ons onderzoek komt alleen de relatie met de duur van de anamnese (a) en het röntgenologisch onderzoek (b) in aanmerking.

a. De anamnese en de histologische diagnose (zie tabel P₁)

Uit het overzicht wordt duidelijk dat de chronische cholecystitis (al of niet gepaard gaande met fibrosevorming) in de groep acute opnamen zeer gering aanwezig is, doch in de overige categorieën van anamnese geen duidelijk verschil laat zien, met name niet ten aanzien van de groep „galblaas zonder histologische afwijkingen”.

Tabel P₁. Histologisch beeld en lengte van de anamnese.

Anamnese	acuut	%	chronisch	%	fibrose	%	geen afwijkingen	%
acuut—14 dg.	45	26,32	17	3,51	17	4,13	0	0
14 dg.—1/2 jr.	65	38,01	267	55,05	222	53,88	294	49,08
1/2 jr. —2 jr.	44	25,73	120	24,74	103	25,0	206	34,39
2 jr. —5 jr.	17	9,94	81	16,70	70	16,99	99	16,53
totaal	171	100%	485	100%	412	100%	599	100%

Conclusie:

De lengte van de anamnese geeft dus geen houvast voor de bepaling van de aard van het onderliggende lijden.

b. Het röntgenologisch onderzoek en de histologische diagnose (zie tabel P₂)

Bij het vergelijken van de histologische en röntgenologische diagnose

Tabel P. Overzicht van ziektegeschiedenissen van patienten die een cholecystectomie ondergingen in een tienjaars periode 1952-1962.

VERZAMELTABEL P

	OPERATIEVE BEVINDINGEN								ANAMNESTISCHE BEVINDINGEN								RÖNTGENOLOGISCHE BEVINDINGEN							
	Hydrops		Acuut ontstoken		Dikke wand schrompel		Geen afwijkingen		Acuut		1/2 Jaar		2 Jaar		5 Jaar		Opkomende galblaas		Niet-opkomende galblaas		Geen röntgen-foto		Toevallige vondsten	
	<50	>50	<50	>50	<50	>50	<50	>50	<50	>50	<50	>50	<50	>50	<50	>50	<50	>50	<50	>50	<50	>50	<50	>50
Acuut	31	57	16	34	5	9	0	0	24	21	27	38	11	33	11	6	4	1	12	42	32	52	0	1
	88		50		14		0		45		65		44		17		5		54		84		1	
	chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen	
Chronisch	4	7	2	1	1	3	0	0	1	2	2	6	2	2	2	3	0	0	5	6	1	4		
	11		3		4		0		3		8		4		5		0		11		5			
	chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen	
Fibrose	69	61	9	17	71	126	40	28	8	9	100	122	55	48	32	38	13	16	117	162	50	53	4	5
	130		26		199		68		17		222		103		70		29		279		103		9	
	chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen	
Lithiasis	9	15	1	3	15	41	6	4	2	3	14	28	13	21	4	14	1	2	21	47	9	13		
	24		4		56		10		5		42		34		18		3		68		22			
	chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen	
Lithiasis	26	33	3	4	11	16	306	240	0	0	178	116	120	86	41	58	290	211	28	36	23	15	5	9
	49		7		27		546		0		294		206		99		501		64		38		14	
	chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen	
Lithiasis	5	2	1	0	0	0	18	28	0	0	14	16	6	7	3	8	23	22	1	7	0	2		
	7		1		0		46		0		30		13		11		45		8		2			
	chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen		chol.stenen	

ziet men in de groep patiënten met chronische ontstekingsvormen (chronische en fibroplastische beelden) een opmerkelijke overeenkomst: 90,4% van de groep „röntgenologisch niet-functionerende galblaas” blijkt ook tot de groep van de chronische ontstekingsvormen te behoren; van de groep chronische cholecystitis blijkt 88% een röntgenologisch niet-functionerende galblaas te hebben. Omgekeerd blijkt 87,4% van de groep röntgenologisch goed-functionerende galblaas bij histologisch onderzoek geen afwijkingen in de galblaas te vertonen en 90% van de groep geen histologische afwijkingen ook een röntgenologisch goed-functionerende galblaas.

Tabel P2. Röntgenologische en Histologische diagnose.

uitslag röntgen-onderzoek	uitslag histologisch onderzoek		totaal
	chronische en/of fibroplastische ontsteking	geen histologische afwijkingen	
opkomende galblaas	81 patiënten	12,6% 563 patiënten	87,4% 644
niet-opkomende galblaas	601 patiënten	90,4% 64 patiënten	9,6% 665

Conclusie:

Het blijkt dus dat wij de histologische diagnose chronische cholecystitis op eenvoudige wijze op het spoor kunnen komen en wel door een röntgenologisch onderzoek van de galblaas.

ad B. Het voorkomen van de röntgenologisch niet functionerende galblaas.

Uit bovenstaande conclusie volgt vanzelf de behoefte om te weten hoe het voorkomen is van deze categorie röntgenbevindingen in omvang, in leeftijd en in geslacht.

Voor dit doel werden de uitslagen van het röntgenonderzoek verzameld van patiënten uit hetzelfde ziekenhuis en over dezelfde periode als de gegevens over patiënten met galblaascarcinoom (1952—1962).

De gegevens werden gerangschikt naar leeftijd en geslacht van de patient en naar uitslag van het onderzoek (zie tabel R).

De patiënten onder de 14 jaar zijn weggelaten. De patiënten komen zowel uit de klinische als de poliklinische behandeling voort.

De diagnose (uitslag) categorieën zijn de gebruikelijke. Daarbij zijn die patiënten, bij wie een oraal cystogram geen uitslag opleverde en die aan-

sluitend een intraveneus cholangiogram ondergingen, apart gerubriceerd. Het totaal betreft 4446 patiënten — 3357 vrouwen (75,5%) en 1089 mannen (24,5%) — die wegens vermoedelijk galblaaslijden een röntgenonderzoek van de galblaas ondergingen.

Bij het bestuderen van het tabellarisch overzicht R kan men niet aan de suggestie ontkomen dat de patiënten met een röntgenologisch goed-functionerende galblaas zich toch duidelijk in leeftijd en geslacht verhouden met de patiënten met een goed-functionerende galblaas met stenen en de patiënten met een niet-functionerende galblaas. Dit bracht ons op de gedachte de categorie patiënten met „röntgenologisch gezonde” galblaas te beschouwen als patiënten met een zieke galblaas, die zich echter aan de röntgendiagnostiek onttrekt.

In een land waar geen selecterende beperkingen zijn ten aanzien van deelname aan de gezondheidszorgvoorziening zou men — zij het met enige reserve — kunnen aannemen dat het aantal patiënten, waarvoor een röntgenologisch galblaasonderzoek is aangevraagd, evenredig is met het aantal patiënten met een galblaaslijden.

De gegevens uit tabel R zijn verder uitgewerkt in de tabellen R₁ en R₂.

In tabel R₁ kan men voor de twee geslachten apart het verloop van de röntgenologisch waarneembare en van de röntgenologisch niet waarneembare „galblaaspathologie” ten opzichte van leeftijd en geslacht goed volgen. De pathologie neemt toe, bij de vrouwen eerder en in hogere mate dan bij de mannen.

In tabel R₂ wordt nu het voorkomen van de röntgenologisch niet-functionerende galblaas in tabel en in het histogram R₃ in beeld gebracht t.o.v. de twee andere categorieën.

Wil men de bovengemelde waarnemingen in één verband bijeenzetten dan komt men tot de volgende hypothetische gedachte:

Het galblaaslijden begint op jongere leeftijd, doch is op dat moment nog niet geschikt voor röntgendiagnostiek. (Wel wordt dit onderzoek aangevraagd.) Een deel van deze patiënten komt in een tweede fase, die bestaat uit het zichtbaar worden van de stenen, waarvan de vorming, afhankelijk van de soort van steen, enige tijd heeft geduurd.

Een deel van deze patiënten komt in een derde fase. De derde fase is de chronische ontsteking van de galblaaswand, die röntgenologisch wordt gediagnostiseerd als een niet-functionerende galblaas.

Een deel van deze patiënten komt in een vierde fase, die bestaat uit het galblaascarcinoom.

Uiteraard moet voor deze hypothese statistische steun worden gezocht. Waar het om goed bereikbare gegevens gaat lijkt dit zeer wel mogelijk.

Voor onze studie is het echter voldoende het voorkomen van de groep

Tabel R. Uitslagen van het röntgenonderzoek van de galblaas van klinisch en poliklinisch onderzochte patienten, gerangschikt naar leeftijd en geslacht van de patient en categorie van onderzoek. (Totaal 4446 patienten)

Leeftijd		14-40	40-50	50-55	55-60	60-65	65-70	70-75	75-80	80-85	85-90	sub- totaal v	sub- totaal m
Aantal uitgevoerde röntgenonderzoeken van de galblaas		v 1008 m 300	696 200	391 113	375 122	325 111	229 73	184 85	110 56	33 27	6 2	3357	1089
Oraal cystogram	Goed zichtbare gal- blaas zonder stenen	v 579 m 228	316 123	156 63	120 54	94 46	60 24	38 24	19 14	5 3	3 2	1390	581
	Goed zichtbare gal- blaas met stenen	v 189 m 23	141 22	73 4	74 10	50 11	34 4	22 6	10 0	2 0	0 0	595	80
	Niet zichtbare gal- blaas zonder stenen	v 166 m 31	146 25	99 30	113 35	115 35	82 27	79 35	49 29	15 13	2 0	866	260
	Niet zichtbare gal- blaas met stenen	v 0 m 0	8 1	5 0	4 0	2 2	7 2	0 0	3 0	0 0	0 0	29	5
	Subtotaal oraal uit- gevoerde cystogrammen	v 934 m 282	611 171	333 97	311 99	261 94	183 57	139 65	81 43	22 16	5 2	2880	926
Intraveneus cystogram en cholangiogram na oraal cystogram	Goed zichtbare gal- blaas zonder stenen	v 6 m 5	5 1	5 1	5 1	8 3	1 3	2 0	3 0	1 4	1 0	37	18
	Goed zichtbare gal- blaas met stenen	v 7 m 3	27 2	12 3	18 7	10 3	6 1	8 3	7 1	1 1	0 0	96	24
	Niet zichtbare gal- blaas	v 57 m 10	51 25	40 12	41 15	43 10	38 12	35 17	19 12	8 6	0 0	332	119
	Niet zichtbare galblaas met choledochusstenen	v 4 m 0	2 1	1 0	0 0	3 1	1 0	0 0	0 0	1 0	0 0	12	2
	Subtotaal intraveneuze cystogrammen	v 74 m 18	85 29	58 16	64 23	64 17	46 16	45 20	29 13	11 11	1 0	477	163

patienten met een röntgenologisch niet-functionerende galblaas uit te beelden, opdat men de draagwijdte van het advies „cholecystectomie bij niet-opkomende galblaas” kan overzien.

R₁ Verhouding van geen afwijkingen en pathologie bij röntgenonderzoek
per leeftijd en geslacht

Leeftijd	14-25	25-35	35-45	45-55	55-65	65-75	75-85	
Geen röntgenologische afwijkingen	199	328	369	396	239	108	38	Vrouwen 3504
Duidelijk röntgenologische afwijkingen	52	254	327	388	442	255	109	
Aanvragen röntgen-onderzoek	251	582	696	784	681	363	147	
Pathologie percentage	21 ^o %	43,6 ^o %	47 ^o %	49 ^o %	65 ^o %	70 ^o %	74 ^o %	
Geen röntgenologische afwijkingen	41	95	132	125	104	48	20	Mannen 1010
Duidelijk röntgenologische afwijkingen	8	29	61	99	96	95	55	
Aanvragen röntgen-onderzoek	49	124	193	224	200	143	77	
Pathologie percentage	16 ^o %	23,4 ^o %	31,6 ^o %	44,2 ^o %	48 ^o %	66,4 ^o %	71,4 ^o %	

Wil men nu de preventie van het galblaascarcinoom bevorderen dan is het zaak om bij typische galblaasklachten en atypische bovenbuiksklachten een röntgenonderzoek van de galblaas te verrichten en bij „niet-functionerende galblaas” een cholecystectomie voor te stellen.

Tabel R₂

Overzicht patiënten, waarbij rontgenologisch galblaasonderzoek werd verricht, verdeeld naar uitslag onderzoek en leeftijd.

leeftijd	14-25 %		25-35 %		35-45 %		45-55 %		55-65 %		65-75 %		75-85 %	
goed zichtbaar zonder stenen	240	81	423	60	501	56	521	52	343	39	156	31	58	28
goed zichtbaar met stenen	31	10	150	21	210	20	221	22	218	25	120	24	23	11
n'et zichtbaar	26	9	128	19	180	24	259	26	313	36	221	45	128	61
totaal	297	100	701	100	891	100	1001	100	874	100	497	100	209	100

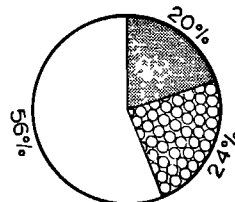
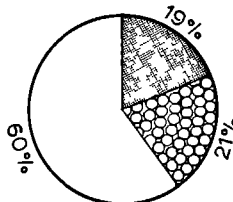
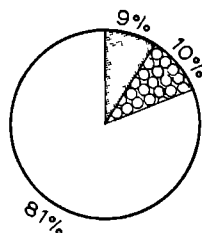
Histogram R₃

leeftijd :

14-25

25-35

35-45

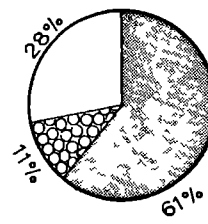
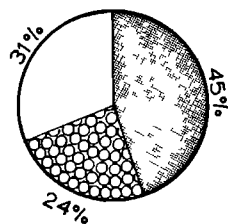
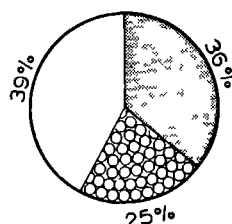
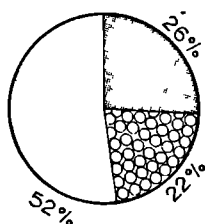


45-55

55-65

65-75

75-85



niet vullende galblaas



goed zichtbare galblaas met stenen



geen afwijkingen

Samenvatting.

De preventie van het galblaascarcinoom kan worden bevorderd door:

1) In het algemeen:

- a. Bij röntgendiagnose „niet-functionerende galblaas”, zowel na orale als intraveneuze cholecystografie, een cholecystectomie uit te voeren.
- b. Bij papillomen en poliepen het röntgenonderzoek te herhalen en bij bevestiging van het beeld een cholecystectomie voor te stellen.

2) In de carcinoomleeftijd, dus boven het 45e levensjaar:

- a. Bij acute cholecystitis in het acute stadium een cholecystectomie uit te voeren. De kans bestaat dat het acute beeld getriggerd wordt door een „intramurale” vorm van galblaascarcinoom, dat zich nog in een curabel stadium bevindt.
- b. Bij alle atypische bovenbuisklachten en typische galblaasklachten op *korte termijn* een röntgenologisch galblaasonderzoek te verrichten en bij gebleken pathologie een cholecystectomie op korte termijn voor te stellen.
Aan de motieven van preventie van de maligne complicaties kunnen de motieven van preventie van de benigne, soms letaal verlopende complicaties worden toegevoegd.
- c. Bij het afwegen van de indicaties en contra-indicaties tot cholecystectomie aan de „röntgenologisch niet-functionerende galblaas” een groot gewicht toe te kennen, ervan uitgaande dat in deze groep in tenminste 5—10% van het aantal patiënten een carcinoom kan worden verwacht.

Prognose.

Men mag verwachten dat bij nauwkeurige zelfdiagnostiek van de patient en gericht onderzoek door de geconsulteerde arts het aantal „silent stone” lijders zal verminderen.

Mogelijk zal dan ook de groep van galblaascarcinoompatienten, die geen benigne galblaaslijden (de z.g. diphasische anamnese) vertoont en die op 30—50% geschat wordt, kleiner worden.

Ook mag men verwachten dat de contra-indicaties voor cholecystectomie boven het 50e levensjaar steeds minder zullen worden.

Men mag hopen dat bij het volgen van de indicaties, zoals boven gesteld, als preventie van het galblaascarcinoom het aantal patiënten dat aan deze ziekte overlijdt, sterk zal worden beperkt.

SAMENVATTING

Hoofdstuk I:

Naar aanleiding van de ziektegeschiedenis van een patiente met een primair carcinoomproces in de galblaaswand en eenzelfde proces in de regionale lymphklier op de driesprong der galwegen, werd het plan opgevat tenminste vijftig ziektegeschiedenissen te verzamelen van patienten bij wie het galblaascarcinoom in een vroeg stadium werd aangetroffen.

Het doel van de studie was om enkele eigenschappen van het carcinoom met deze localisatie nader te onderzoeken, te weten:

- het voorkomen (the incidence),
- de relatie met het steenlijden (cholelithiasis),
- de relatie met de ontsteking van de galblaaswand (cholecystitis),
- de mogelijkheid een differentiatie aan te brengen in de groeiwijze van het carcinoom,
- de mogelijkheid om de preventie van het galblaascarcinoom bij de indicatie tot een cholecystectomie te betrekken.

Voor dit onderzoek werd de literatuur over het galblaascarcinoom bewerkt, beperkt tot de jaren 1950—1972, en de ziektegeschiedenis van 78 patienten met vroege vormen van galblaascarcinoom in Nederland. Daarnaast werden in één ziekenhuis over eenzelfde periode (1952—1962) de volgende gegevens verzameld en bestudeerd:

- de verslagen van het röntgenonderzoek van de galblaas (4500 patienten),
- de obductieverslagen van patienten boven het 14e levensjaar (2000 patienten),
- de ziektegeschiedenissen van patienten, opgenomen voor een galblaaslijden op de chirurgische afdeling (2500 patienten),
- de ziektegeschiedenissen van patienten lijdend aan een galblaascarcinoom (120 patienten).

Hoofdstuk II:

In dit hoofdstuk wordt een inleiding gegeven in het ziektebeeld: galblaascarcinoom, op de gebruikelijke wijze (anamnese, lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek, röntgenonderzoek, pathologische anatomie, aetiologie en therapie). Daarbij is weinig nieuws te melden.

Met het oog op het verdere onderzoek wordt de histologie van de benigne en maligne pathologie van de galblaaswand behandeld, doch uitsluitend om na te gaan of er een samengaan van het galblaascarcinoom met de benigne pathologie bestaat.

Uit de histologie blijkt dat het galblaascarcinoom zich voornamelijk langs de lymphwegen en volgens een vaste route uitbreidt.

Daarom is bij de therapie van het galblaascarcinoom een ruimere indicatie ingeruimd voor het ataqueren van de lymphklieren en het ligamentum hepato-duodenale.

Hoewel de indicatie tot en het succes van grote leverresecties duidelijk aanwezig is, wordt deze ingreep slechts weinig toegepast. De uitgebreidheid van deze operatie en de onbekendheid met de techniek daarvan spelen daarbij een grote rol.

Hoofdstuk III:

In hoofdstuk III wordt het voorkomen (the incidence) van het galblaascarcinoom op verschillende wijzen uitgedrukt. Enige nieuwe inzichten werden verkregen bij bestudering van de tabellarisch opgestelde gegevens uit de wereldliteratuur.

De voorkeur van het galblaascarcinoom voor vrouwen is in Europa groter dan in Noord-Amerika. Het voorkomen van cholelithiasis bij patienten met galblaascarcinoom is zeer verschillend (van 20% tot 100%).

Voor de stad Nijmegen kon een berekening gemaakt worden van het voorkomen bij de bevolking. Om praktische redenen werden ook berekeningen gemaakt voor de groepen boven het 50e levensjaar, de carcinoomleeftijd. Het blijkt dat het carcinoom, in tegenstelling tot gegevens uit de literatuur, met het klimmen der jaren toeneemt.

Hoofdstuk IV:

In het vierde hoofdstuk wordt eerst met vele argumenten de relatie cholelithiasis en galblaascarcinoom in zijn algemeenheid ontkoppeld.

Alleen voor bepaalde steensoorten, de pigmentstenen en de multipole gefacetteerde stenen, kan een, zij het ondergeschikte, plaats toebedacht worden in de pathogenese.

Daarna worden de ziektegeschiedenissen van 65 patienten met galblaascarcinoom in een vroeg stadium (uitvoerig) besproken en vergeleken met een serie patienten met galblaascarcinoom in een laat stadium. Voor beide groepen geldt, in tegenstelling tot gegevens uit de literatuur, dat 70% van de patienten een anamnese van typisch benigne galblaasklachten achter de rug heeft alvorens het carcinoomproces optreedt (in literatuur 50%).

De groep patienten met galblaascarcinoom in een vroeg stadium is jonger, bevat meer mannen en komt veel meer onder een acuut klinisch beeld in behandeling.

In bijna alle gevallen van een vroeg stadium komen in de galblaaswand processen voor van chronische, vaak fibroplastische ontsteking; ook bij het carcinoma in situ.

Tenslotte wordt een correlatie gezocht tussen het histologisch beeld, het klinische beeld en de overlevingsperioden. Zulk een correlatie is in de literatuur niet duidelijk te vinden.

Een overlevingstijd van twee jaar na datum van diagnose kan als curatief gesteld worden.

Hoofdstuk V:

Dit hoofdstuk handelt over de preventie van het galblaascarcinoom. Deze wordt eerst benaderd vanuit de literatuur. Er is geen overeenstemming tussen de verschillende auteurs. Wel vindt men vaak dat de motieven tot preventie van zowel benigne als die van maligne complicaties, boven het 50e levensjaar van de patient elkaar aanvullen.

In een eigen onderzoek wordt dat bevestigd.

Daarna wordt in eigen onderzoek bekeken hoe bij patienten met galblaascarcinoom, die een diphasische anamnese vertonen ($\pm 50\%$), een sterke bekorting van de benigne fase had uitgewerkt op de letaliteit aan carcinoom. Het bleek 30% te zijn ten gunste van de groep overlevenden.

In de derde plaats wordt het gegeven, dat in hoofdstuk IV tot stand kwam n.l. dat aan het carcinoom bijna altijd een cholecystitis chronica voorafgaat, als uitgangspunt voor preventie genomen.

Uit eigen onderzoek bleek dat de röntgenologisch niet-functionerende galblaas als aanduiding voor een chronische cholecystitis beschouwd kon worden en de chronische cholecystitis mogelijk als derde fase van het galblaaslijden.

Derhalve werd het verwijderen van de galblaas op grond van „röntgenologisch niet functionerend” als maatregel van preventie voorgesteld.

Tenslotte werd een samenvatting gemaakt van alle maatregelen, die de preventie van het carcinoom kunnen bevorderen.

Voorstel tot klassificatie van het galblaascarcinoom volgens het TNM-systeem van de UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (I) en groepsindeling (II)

I. „When you can measure what you are speaking about and express it in numbers, you know something about it, but when you cannot measure it, when you cannot express it in numbers your knowledge is of a meagre and unsatisfactory kind”. Kelvin.

Op grond van de eigen studie stelt de schrijver de volgende klassificatie voor. Daarbij gaan enige condities vooraf.

- I. De ziekte moet histopathologisch geverifieerd worden om verdeling in histologische typen te bereiken.
- II. De uitbreiding van de ziekte wordt vastgesteld op klinisch onderzoek en de bevindingen bij operatie, maar vóór definitieve behandeling.
- III. De regionale lymphklieren zijn die langs de choledochus, rond de pancreaskop, langs de art.coeliaca en mesenterica en die in de leverhilus.
- IV. De histopathologische bevindingen mogen de categorie niet bepalen of veranderen. Het histopathologisch type van de tumor moet bepaald worden. De gradering wordt later aangegeven en is geen essentieel onderdeel van de klassificatie.
- V. Er zijn drie localisaties voor de galblaas waarnaar de tumor wordt benoemd. Het zijn:
 - a. fundus
 - b. corpus
 - c. hals.

Leidraad is de classificatie van het ovariumcarcinoom dat, evenals het galblaascarcinoom, eerst bij laparotomie met zekerheid is vast te stellen en de classificatie van het maag- en coloncarcinoom, dat t.a.v. invasieve groei en regionale lymphklierbezetting, het galblaascarcinoom nabij komt. Het voorstel is als volgt:

T = tumor.

- T0 = geen aanwijzingen voor tumor bij lichamelijk of röntgenologisch onderzoek.
T1 = tumor beperkt tot mucosa (maligne poliep en maligne papilloom).
T1S = carcinoma in situ.

- T2 = gelocaliseerde tumor in galblaaswand (hals — corpus — fundus).
- T3 = tumor diffuus door gehele of grootste deel van galblaaswand.
- T4 = tumor doorgroeid in het galblaasbed van de lever of in omliggende organen (colon transversum, duodenum, maag, choledochus).

N = nodus lymphæ.

- N0 = geen palpabele lymphomen.
- NXa = lymphklier tumor op driesprong of extramurale choledochus.
- NXb = lymphklier tumor in omentum minus of/en op pancreaskop.
- NXc = lymphklier tumor langs grote vaten, arteria coeliaca, mesenterica superior, aorta.

M = metastatisch tumorweefsel

- M0 = geen waarneembare metastasen.
- M1 = lymphkliermetastasen op afstand (dus niet onder N-systeem).
- M2 = metastasen in de lever.
- M3 = long.
- M4 = peritoneum.
- M5 = bot.
- M6 = huid.
- M7 = cerebrum.
- M8 = overige localisaties.
- M9 = multipale localisaties.

P = infiltratie volgens histologisch onderzoek.

- P1 = alleen mucosa.
- P2 = muscularis.
- P3 = serosa.

G = gradering op grond van beschrijving morphologie van de tumor.

- G1 = papillaire bouw.
- G2 = matig tot hoog gedifferentieerde bouw (solide en colloid/mucoid carcinoom).
- G3 = niet gedifferentieerde (anaplastische) bouw.

Bij de nu volgende groepsindeling zal steeds de TNM-klassificatie volgens bovenstaand voorstel worden toegevoegd.

II. De groepsindeling van het galblaascarcinoom.

Hierbij wordt uitgegaan van het standpunt van de chirurg die van plan is een cholecystectomie uit te voeren, of een laparotomie gericht op lever, galblaas en galwegen. Het gaat dus om een differentiatie van de macroscopische bevindingen bij geopende buik en de later komende microscopische bevindingen van de patholoog-anatoom.

Groep I. *Het toevallig gevonden carcinoom in sensu strictiori*, d.w.z. het carcinoom dat *alleen* bij routine-onderzoek van macroscopisch tumorvrije galblazen gevonden wordt door de patholoog-anatoom bij microscopisch onderzoek.

Groep II. *Toevallige vondsten in sensu latiori*, d.w.z. een carcinoom door de chirurg praeoperatief op klinische gronden niet verwacht, doch bij open buik op gezicht en gevoel vermoed en door de patholoog-anatoom bevestigd. De localisaties zijn hals, corpus of fundus.

Groep III. *Parastatische groei in de lever*. Het is de macroscopische, palpatoire en visuele bevinding van de harde, wat lichter gekleurde partij in het galblaasbed.

Groep IV. *Metastasen in andere organen*.
T3,4NXabcM1,2,3,4,etc.

Chapter I

As the result of the medical history of a patient with a primary carcinoma process in the wall of the gall bladder and the same process in the regional lymph node at the triple junction of the bile ducts, the plan was conceived to collect a greater number of patients' medical histories where the carcinoma of the gall bladder had been discovered at an early stage

The purpose of the study was to further investigate a few of the characteristics of the carcinoma with this localization, namely

- the incidence,
- the correlation to gall stone afflictions (Cholelithiasis),
- the correlation to inflammation of the gall bladder wall (Cholecystitis),
- the possibility of differentiating in the growth pattern of the carcinoma,
- the possibility of relating the prevention of gall bladder carcinoma with the indication for a cholecystectomy

For this investigation the literature on gall bladder carcinoma, limited to the years after 1950, and the medical histories of 78 patients with early stages of gall bladder carcinoma in The Netherlands was compiled. Besides this, the following statistics of one hospital during the same period (1952—1962) were collected and studied

- the reports of x-ray examinations of the gall bladder (4500 patients),
- the post-mortem reports of patients above the age of 14 (2000 patients),
- the medical histories of patients, hospitalized in the surgery ward for gall bladder ailments (2500 patients),
- the medical histories of patients suffering from a gall bladder carcinoma (54 patients)

Chapter II

- 1) In this chapter an introduction was given on the clinical picture of primary gall bladder carcinoma, in the usual manner (anamnesis, physical examination, laboratory examination, x-ray examination, pathological anatomy, aetiology and therapy. There is little new information to report over and above that.
- 2) In view of the further investigation, the histology of the gall bladder wall was dealt with, only in order to determine if an relationship exists between the gall bladder carcinoma and the benign pathology
- 3) From the histology it appeared that gall bladder carcinoma spreads out primarily along the lymph paths and according to a fixed route
- 4) For this reason, room is made in the therapy of the gall bladder cancer for a broader indication for the attack of the lymph nodes in the ligamentum-hepato-duodenale
- 5) Although the indication for and the success of large liver resections is clearly present, this operation is used very little. The comprehensiveness of the operation and the unfamiliarity with the technique necessary to perform it play a large role in this

Chapter III

- 1) In Chapter III the incidence of gall bladder cancer is expressed in various ways. Some new insights were obtained through studying the tabulated data from world medical literature

- 2) The preference of gall bladder carcinoma for women is greater in Europe than in North America. The incidence of cholelithiasis in patients with gall bladder carcinoma varies greatly (from 20% to 100%).
- 3) For practical reasons, calculations were also made for the groups above the age of 50, the carcinoma age.

Chapter IV:

- 1) In the fourth chapter the relationship between cholelithiasis and gall bladder carcinoma was severed in its generality with many arguments. Only certain types of stones, the pigment stones and the multiple facet stones can be considered factors in the pathogenesis and even then minor factors.
- 2) Next, the medical histories of 65 patients with gall bladder carcinoma in an early stage were discussed (in detail) and compared to a series of histories of patients with gall bladder carcinoma in a late stage. It applies to both groups, contrary to the data from world medical literature, that 70% of the patients has had an anamnesis of typical benign gall bladder complaints previous to the appearance of a carcinoma process (In literature 50%).
- 3) The group of patients with gall bladder carcinoma in an early stage is younger, consists of more men and is much more under treatment in an acute syndrome.
- 4) In almost all of the early stage cases, chronic, often productive inflammation processes occur in the wall of the gall bladder; also in the case of carcinoma in situ.
- 5) Finally, a correlation is sought between the histological picture, the clinical picture and the survival period. Such a correlation is not clearly evident in medical literature. A survival period of two years after the date of diagnosis can be set as curative.

Chapter V:

- 1) This chapter deals with the prevention of gall bladder carcinoma. This is first approached through medical literature. There is no agreement between the various authors. One does find, however, that the motives for the prevention of both benign and malignant complications, above the patient's 50th year of age, supplement each other. This fact was confirmed in my own research.
- 2) Next, it was observed in my own research how on patients with gall bladder carcinoma exhibiting a diphasic anamnesis (\pm 50%), had effected a shortening of the benign phase in the lethality of the carcinoma. It appeared to be 30% in favor of the group of survivors.
- 3) Thirdly, that which was discovered in Chapter IV, i.e. that a chronic cholecystitis almost always precedes a carcinoma, was taken as the starting point for prevention.
- 4) Through my own research it appeared that the gall bladder shown by x-rays not to be functioning (röntgenologically non-functioning) can be considered to indicate chronic cholecystitis and that chronic cholecystitis can possibly be an indication of the third phase of gall bladder suffering.
- 5) Consequently, the removal of the gall bladder on the grounds of „röntgenologically non-functioning“ was suggested as a measure of prevention.
- 6) Finally, a summary was made of all the measures which can be beneficial in the prevention of carcinoma.

ABEL M. R.:

Diseases of the gallbladder, their nature and classification.
Canad. Med. Ass. J. 72-1955-565.

ACKERMAN L. V.:

1. Carcinoma of the Gallbladder.
Surgical Pathology, St. Louis, C. V. Mosby pag. 474.
2. Carcinoma of the Gallbladder.
Cancer: Diagnosis and Prognosis, St. Louis, C. V. Mosby 1954.

AIGA Y.:

Über einen seltenen Fall von operativ dauernd geheilten Gallenblasenkarzinom.
Zbl. Chir. 62-1935-212.

ALCORN F. S. e.a.:

Rokitansky-Aschoff Sinuses as a presumptive X-ray sign of
gallbladder disease.
Arch. Surg. 74-1957-500.

ALMERSJÖ O. e.a.:

Behandling av galbläsecancer.
Nordisk Medicin 74-1965-1028.

ANDERS W. e.a.:

Die Chirurgische Sanierung des Typhusbazillen. Dauerausschelders.
Dtsch. Med. Wsch. 80-1955-1637.

ANDERSON W. A. e.a.:

Epithelial Tumors of the Bovine Gallbladder. A Report of Eighteen Cases.
Amer. J. Vet. Res. 19-1958-58.

ANDREWS C. e.a.:

Carcinoma of the Gallbladder.
South. Med. J. 62-1965-573.

APPLEMAN R. M. e.a.:

Long term survival in carcinoma of the gallbladder.
S.G.O. 117-1963-459.

ARENDSHORST J.:

Galblaaschirurgie te Tilburg.
Dissertatie, Utrecht 1951-1956.

ARIANOFF A. A.:

1. Considérations sur le cancer de la vésicule biliaire.
Acta Chir. Belg. 43-1951-186.
2. Les tumeurs de la vésicule biliaire.
Le Scalpel 105-1951-657.

ARIEL I M e a

- 1 Intra-arterial Chemotherapy For Cancer Metastatic to Liver

Arch Surg 91-1965-851

- 2 The Treatment of Inoperable Cancer of the Biliary System with Radio-active Rose Bengal

Am J Roentgenology, Rad Ther and Nucl Med 83-1960-474

ARMINSKI Th C

Primary carcinoma of the gallbladder

Cancer 2-1949-379

ARNER O e a

Carcinoma of the Gallbladder

Acta Chir Scand 116-1958/59-477

AVILA R L

Carcinoma de la vesicula biliar

Rev Gastroent Mex 24-1959-209

AZZALINI A

Considerazioni sulla iconografia radiologica di una colecisti a ,porcellana ' neoplastica

La Radiologica Medica 38-1952-9

BABCOCK J R

Five years survey of 1 055 patients

S G O 105-1957-711

BAGNOLI S

- 1 L'adenocancroide della cistifellea

Arch de Vecchi 23-1955-1027

- 2 Profilo anatomico del carcinoma primitivo e secondaria della cistifellea

Arch de Vecchi 16-1951-1133

BAIN G O e a

Induction in Hamsters of biliary carcinoma by intracholecystic methylcholanthrene Pellets

Cancer Research 19-1959-93

BAISTROCCHI J D e a

Cancer Primitivo de Vesicula Biliar

J Int Coll Surg 35-1961-796

BANCHE M e a

Diagnosi biopsica per agopuntura di un carcinoma primitivo della colecisti

Minerva Medica 2-1950-1167

BARBOSA E e a

Primary Carcinoma of the Gallbladder

J Int Coll Surg 29-1958-281

BARNES T C

Argentaffinoma of the Gallbladder

Surgery 32-1952-723

- BAX H. R. en SCHALM L.:**
Nieuwe mogelijkheden op het gebied der leverchirurgie.
N. T. v. G. 98-1954-3140.
- BECKER B. J. P. e.a.:**
Carcinoma of the Gallbladder and Cholelithiasis on the Witwatersrand.
South African J. of Clinical Science 3-1952-13.
- BECKER Th.:**
Zur Kausalität der bosartigen Gallenwegsgeschwülste.
Bruns. Beitr. Klin. Chir. 198-1959-284.
- BENGMARK S. e.a.:**
Die chirurgische Behandlung von Lebertumore.
Der Chirurg 7-1968-320.
- BENGMARK S.:**
Funktionelle Veränderungen nach Hemihepatectomie bei Menschen.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 316-1966-374.
- BENNETT R. C. e.a.:**
Carcinoma of the Gallbladder.
Aust. and New Zeal. J. of Surg. 34-1965-83.
- BERK R. N. e.a.:**
Carcinoma in the porcelain gallbladder.
Radiology 106-1972-29.
- BERKSON J. e.a.:**
Calculation of survival rates for cancer.
Proc. Mayo Clin. 25-1950-270.
- BERTRAND I. C. e.a.:**
Epithelioma in situ de la vésicule biliaire.
Presse Med. 62-1954-1429.
- BESTEN den L. e.a.:**
Carcinoma of the Gallbladder.
Am. J. of Surg. 109-1965-587.
- BICALHO S. A. e.a.:**
Beziehungen zwischen Gallenblasenkarzinom und Cholelithiasis.
Zeitschr. Gastroenterologie 4-1966-171.
- BIERING A.:**
Galdeblaer cancer hos 13 Aars. Pige.
Nord. Med. 29-1946-64.
- BLICKMAN J. R.:**
Afwijkingen aan de wervelkolom na cholecystectomy.
N. T. v. G. 99-1955-3656.
- BLOCH C. e.a.**
Squamous Carcinoma of the Gallbladder with Cholecysto-duodenal Fistula.
J. Mount Sinai Hosp. 31-1964-440.

BÖHMIG R.:

Form und Wachstumsgesetze Drüsenbilder der Karzinome.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1950.

BOLLER R.:

Die konservative Therapie der Gallenblasenerkrankungen und ihre Grenzen.
Wien. Med. Woch. 101-1951-763.

BOOHER J. R. e.a.:

Cancer of the Gallbladder.
Am. J. of Surg. 78-1949-175.

BOSCH D. e.a.:

The elderly surgical patient.
Arch. Surg. 64-1952-269.

BOSSART P. A. e.a.:

Cancer of the Gallbladder; report of 76 cases.
Am. J. of Surg. 103-1962-366.

BOTTICELLI A. e.a.:

I tumori primitivi, benigni e maligni della colecisti; 33 Osservazioni.
Arch. de Vecchi 40-1963-747.

BOTTING A. J. e.a.:

Metastatic hypernephroma masquerading as a polypoid tumor of the gallbladder and review of metastatic tumors of the gallbladder.
Proc. Mayo Clin. 38-1963-225.

BOURGEON R. e.a.:

Un aspect nouveau de la chirurgie des tumeurs de la vésicule biliaire.
Afrique Française Chirurgicale 8-1955-521.

BRANCH Ch. D.:

Silent Gallstones.
S.G.O. 97-1953-247.

BRANDRUP F.:

Gallbladder carcinoma. An account of 48 cases.
English abstracts Ugeskr-laeger. 133-1971-1160.

BRASFIELD R. D. e.a.:

1. Right hepatic lobectomy for carcinoma of the gallbladder.
5 years cure.
Ann. of Surg. 153-1961-563.
2. Prophylactic right hepatic lobectomy for carcinoma of the gallbladder.
Am. J. of Surg. 91-1956-829.

BRICKER D. L. e.a.:

Adenomyoma of the gallbladder.
Surgery 53-1963-615.

BROWN D. B. e.a.:

Primary Carcinoma of the Extrahepatic Bile-Ducts.
Brit. J. Surg. 49-1961-22.

- BROWN R C e a**
Hamartoma of the gallbladder in a child
J Pediatr 52-1958-319
- BRUNO M S**
Obstructive Jaundice in Septuagenarian
J of New York State Med 66-1966-2800
- BRUNSCHWIG A**
1 Cancer of the liver, bile ducts and pancreas
J A M A 136-1948-30
2 Surgery of Hepatic Neoplasm
Cancer 6-1953-725
- BRUNTON F J**
Choristoma of the Gallbladder
Clin Radiology 15-1964-283
- BUICE J W**
Abdominal and pelvic pneumography
Radiology 69-1957-704
- BÜNGELER W**
Praecancerosen
Bulletin de la Société Internationale de Chirurgie 16-1957-207
- BURCKHART T e a**
Das Karzinom der Gallenblase und der Gallenwege
Bruns Beitr Klin Chir 214-1967-314
- BURDETTE W J**
Cancer of the Gallbladder
Am Surg 145-1957-832
- BURNETT W**
The biliary system
A symposium of the Nato advanced study institute
Blackwell Scientific publication, Oxford 1953
- BURROWS H C B E**
An experimental inquiry into the association between gallstones and primary cancer of the gallbladder
Brit J Surg 20-1933-607
- CARDINAL J**
Sur le cancer primitif de la vésicule biliaire Considérations cliniques et pratiques
Thèse Fac Méd Paris R Foulon 1953
- CARRERA G M e a**
Polypoid mucosal lesions of the gallbladder
J A M A 166-1958-888
- CHANDLER J J e a**
1 A clinical study of primary carcinoma of the gallbladder
S G O 117-1963-297
2 Malignant Carcinoid Syndrome Treated by Resection of Hepatic Metastases
Am J of Surg 109-1965-221

- CHENE P. e.a.:
Sur le cancer primitif de la vésicule biliaire.
Gazette Med. de France 61-1954-691.
- CHEVREL B. e.a.:
Gallbladder cancer.
Presse med. 79-1971-2377.
- CHILDS S. B. e.a.:
Carcinoma of the Gallbladder.
Am. J. of Surg. 83-1952-212.
- CHRISTENSEN A. H. e.a.:
Benign Tumors and Pseudotumors of the Gallbladder.
Arch. of Pathology 90-1970-423.
- CIMMINO Ch. V.:
Carcinoma in a well-functioning Gallbladder.
Radiology 71-1958-563.
- CIOBANU St.:
Radikale Operation bei Gallenblasekrebs.
Zent. Org. Ges. Chir. 150-1958-213.
- CLELAND J. B.:
Gallstones in seven thousand postmortem examinations.
Med. J. Australia 2-1953-488.
- CLINE M. J.:
Cancer chemotherapy.
W. B. Saunders Company 1971.
- CLINICOPATHOLOGICAL CONFERENCE:
A case of carcinoma of the gallbladder.
Indian J. Med. Science 22-1968-473.
- COATE J. D. e.a.:
The roentgenologic demonstration of tumor of the gallbladder.
Am. J. of Roentgen 46-1941-329.
- COLCOCK B. P. e.a.:
Experiences with 1356 cases of cholecystitis and cholelithiasis.
S.G.O. 101-1955-161.
- COMFORT M. W. e.a.:
The silent gallstones.
Am. J. of Surg. 128-1948-931.
- COMMANDER F. e.a.:
Un cas de cancer de la vésicule biliaire avec métastases osseuses multiples.
Arch. des Mal. de L'app. dig. et des Mal. de la Nutr. 54-1965-1174.
- CONLON P. C. e.a.:
Cholecystography as an aid in the localization of upper abdominal masses.
Am. J. Rönt. 88-1962-756.

- COOKE L. e.a.:
Cancer of the gallbladder. A statistical study.
Lancet 265-1953-585.
- CORNELISSEN R. L.:
Persoonlijkheidsstructuur en emotionele conflictsituatie bij vrouwelijke patienten met cholelithiasis.
Dissertatie, Amsterdam 1956.
- CORNELL C. M. e.a.:
Vicarious Calcification involving the Gallbladder.
Ann. of Surg. 149-1959-267.
- COWLEY L. L. e.a.:
Carcinoma developing in a remnant of the gallbladder.
Ann. of Surg. 159-1964-465.
- DANZIS M.
Carcinoma of the Gallbladder.
J. Mount Sinai Hosp. 17-1951-467.
- DEBRAY C. e.a.:
Les cancers primitifs de la vésicule biliaire.
Arch. des Mal. de L'app. dig. et des Mal. de Nutr. 54-1965-5.
- DELANNOY E. e.a.:
Cancer of the gallbladder, revealed by pathologic anatomy after cholecystectomy for lithiasis.
Lyon Chir. 51-1956-421.
- DEMEULENAERE L.:
Contribution à l'étude clinique et anatomo-pathologique du cancer de la vésicule sans ictère.
Acta Gastroenterol. Belg. 13-1950-38.
- DERMAN H. e.a.:
Are gallstones and gallbladder carcinoma related?
J.A.M.A. 176-1961-450.
- DESFORGES J. e.a.:
Carcinoma of the Gallbladder. An attempt of experimental production.
Cancer 3-1950-1088.
- DIAZ S. I.:
Carcinoma primitif de vésicule biliaire.
J. de Chir. 85-1963-447.
- DOMBROWSKI von H.:
Zur Röntgendiagnostik des Gallenblasenkarzinoms.
Gastroenterologica 91-1961-246.
- DONALD J. G. e.a.:
Cholecystostomy. A study of patients ten to sixteen years later.
Am. J. of Surg. 1949-596.

- DONHAUSER J. L.:**
Primary carcinoma of the gallbladder.
A.M.A. Arch. Surg. 77-1958-918.
- DOUBILET H. e.a.:**
The diagnosis of biliary and pancreatic cancer.
S. Clin. North Am. 32-1953-461.
- DOUTRE M.:**
Indications chirurgicales dans la lithiase vésiculaire.
J. de Méd. de Bordeaux 138-1961-939.
- DUPUY R.:**
Calcula-cancer de la vésicule biliaire.
Gazette Med. de France 67-1960-547.
- DWARKEN H.:**
Recent experiences with spontaneously disappearing gallstones.
Gastroenterology 38-1960-76.
- EDMONSON H. A.:**
Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts.
Armed Forces Inst. of Path. Washington 1964.
- EELKEMA H. H.:**
Fifteen years follow-up of polypoid lesions of the gallbladder, diagnosed by
cholecystography.
Gastroenterology 42-1962-144.
- ELFVING G.:**
Crypts and ducts in the gallbladderwall.
Acta Path. et Microbiol. 49-1960-suppl. 135.
- ENGEVIK L. e.a.:**
Hemihepatectomy in Man.
Acta Chir. Scand. Suppl. 357-1965-239.
- ERDMANN J. F.:**
Malignancy of the gallbladder.
Ann. of Surg. 101-1953-1139.
- ERTURK E. e.a.:**
Comparative urinary and gallbladder carcinogenity of N-nitro-furyl Tjiarolyl-forumanide
in the dog etc.
J. Nat. Canc. Inst. 45-1970-535.
- ERVASTI J.:**
Primary carcinoma of the liver — A pathologic and clinical study of 100 cases.
Acta Chir. Scand. Suppl. 334-1964-1.
- ESCARRAS A. e.a.:**
Cancer primitif de la vésicule propagé au pylori.
Marseille Chirurgical. 2-1950-597.
- ESTERLY J. R. e a.:**
Mucin Histochemistry of Human Gallbladder: Changes in Adenocarcinoma.
J. of Nat. Cancer Inst. 40-1968-1.

ETALA E

Tratamiento del cancer de la vésicule biliar
Bull de la Soc Int de Chir XVI-1957-270

EVANS J A e a

Roentgenographic Aids in Diagnosis of Neoplasms of Liver and Extrahepatic Ducts
J A M A 171-1959-7

FAGARASANU I e a

- 1 Lithiase et Cancer de la vésicule biliaire
Lyon Chir 60-1964-656
- 2 Notre experience sur le cancer de la vésicule biliaire
XVII Congr de la Soc Int de Chir Mexico 1957

FAHIM R B e a

- 1 Carcinoma of the Gallbladder
Arch Surg 86-1963-334
- 2 Carcinoma of the Gallbladder, analysis of an early case
The Amer Surg 30-1964-276
- 3 Carcinoma of the Gallbladder, a study of modes of spread
Ann of Surg 156-1962-114

FELDMAN M e a

- 1 Varices of the Gallbladder, associated with mucosal cyst
Am J Digest Dis 9-1942-399
- 2 Cholesterosis of the Gallbladder
Gastroenterology 27-1954-641

FERMIN H E A

Over het rontgenonderzoek van de galblaas
Dissertatie Amsterdam G U 1938

FERRIS D O e a

Surgery of the Biliary Tract
Surg Clin N Amer 47-1967-861

FILHO A P e a

Carcinoma primitiva da vesicula biliar
Rev Bras da Cir 27-1954-689

FISHER H C e a

Biliary tract disease in the aged
Arch Surg 63-1951-536

FISH J C

Primary Malignancy of the Gallbladder
Univ of Mich Med Bull 17-1951-265

FITCHETT C W e a

Carcinoma of the Gallbladder
Surgery 37-1955-726

FLEMING M C

Malignant neoplasma of the gallbladder Roentgenological diagnosis
Radiology 69-1957-720

FORTNER J G

- 1 On the carcinogenity of human gallstones
Surg Forum 12-1961-155
- 2 The experimental induction of primary carcinoma of the gallbladder
Cancer 8-1955-689
- 3 The apparent induction of intestinal and liver cancers by subcutaneously injected
of bile
Cancer 9-1956-1163
- 4 Clinical aspects of primary carcinoma of the gallbladder
A M A Arch Surg 77-1958-742
- 5 Determination of the radioactivity of gallstones obtained from cases of gallbladder
cancer
- 6 An appraisal of the pathogenesis of the primary carcinoma of the extrahepatic tract
Surgery 43-1958-563
- 7 Carcinoma of the Gallbladder in Dogs
Cancer 14-1961-1127

FOSTER F D

Fever and polyarthritis of unknown origin
Lahey Clinical Bulletin 13-1964-212

FOTOPOULOS J D e a

Adenomyomatosis of the gallbladder
Med Clin of N Amer 48-1961-9

FRAISSE H e a

La degenerescence cancéreuse de la vesicule lithiasique
Le Journal de Médecine de Lyon 35-1954-121

FRANK S A

Zur Rontgendiagnostiek gutartiger Gallenblasentumoren
Wien Klin Wsch 70-1958-714

FRANK S A e a

Inapparent Carcinoma of the Gallbladder
Am Surg 33-1967-367

FRANKE C

Über die Beziehungen der Gallenblasenlymphgefasse zum Pankreas
Deutsch Z Chir 11-1911-539

FROMMHOLD W B

- 1 Radiologische Diagnostik der malignen Tumoren der Gallenwege
Deutsch Rontgenkongress 1964
- 2 Adenomyomatosis of the gallbladder
Fortschr Rontg und Nuklearmed 115-1971-464

FUCHS E

Ergebnisse der operativen Behandlung des Gallensteinleidens
J W Goethe Universitat 1958

FUENTES S H e a

Diagnosis of primary Carcinoma of the Gallbladder
Med Ann District of Columbia 35-1966-9

GAGLIARDI R. A. e a :

Papilloma of the gallbladder.
Gastroenterology 32-1957-666.

GANS H .

Introduction to hepatic Surgery.
Elsevier Publ. Company 1955.

GARDNER L W e a :

Primary Carcinoma of the Gallbladder.
Harper Hosp Bull. 14-1956-186

GAster J.:

Surgery of the biliary tract.
Arch Surg 60-1950-21.

GAVA L .

Leiomyoma of the gallbladder Case Report.
Minerva Chir. 23-1967-1209.

GEIGER J.:

Primary sarcoma of the Gallbladder presentin as a pelvic tumor.
Gastroenterology 17-1951-77

GER R.:

An unusual cause of haematemesis and melaena.
South African Med Journ. 32-1958-533

GERST P. H :

Primary carcinoma of the gallbladder; a 30-years summary.
Ann of Surg. 153-1961-369.

GIESELER H. e a.:

Über das primären Karzinom der Gallenblase und der extrahepatischen Gallenwegen.
Munch Med. Wsch. 107-1965-1152.

GINZBURG L. e a.

A variant of the Courvoisier Syndrome in carcinoma of the gallbladder.
Ann of Surg. 146-1957-976

GIORGIO A.:

Le precancerosi
Bull de la Soc. Int. de Chir. XVI-1957-147.

GLENN F .

1. The scope of radical surgery in the treatment of malignant tumors of the extrahepatic biliary tract
S G O 99-1954-529.
- 2 Gallstones without clinical symptoms
Ann. Surg 145-1957-143
- 3 The age factor in the mortality rates of patients undergoing surgery of the biliary tract
S G.O 100-1955-11.
- 4 Extrahepatic biliary tract cancer.
Cancer 8-1955-1219.

5. Carcinoma of the extrahepatic tract.
Clin. North. Amer. 33-1953-479.
6. The acalculous gallbladder.
Ann. Surg. 144-1956-670.
7. Cholecystic disease in the aged.
Geriatrics 22-1967-106.

GOLDENBERG I. S.:

Carcinoma of the biliary tract.
Am. J. of Surg. 86-1953-292.

GOLDSMITH N. A.:

The surgical anatomy pertaining to the liver resection.
S.G.O. 105-1957-310.

GRADISAR I. R. e.a.:

Primary Carcinoma of the Gallbladder.
Arch. Surg. 100-1970-232.

GRADISCHNIG R.:

Über das primäre Gallenblasenkarzinom.
Wien. Med. Wsch. 109-1959-944.

GRAMPA

Il carcinoma primitivo della cistifellea.
Oncologia 7-1954-27.

GRAZIANI D. e.a.:

Papillomatosis of the Gallbladder.
Am. J. of Gastroenterology 44-1965-565.

GRIECO R. V. e.a.:

A study of fixed filling defects in the well pacified gallbladder
and their evolution.
Am. J. of Roentgenology 90-1963-844.

GRIFFITH E.:

Papillomata of the Gallbladder.
Brit. J. Surg. 43-1956-435.

GRIMM

Weilsche Krankheit durch Autoinfektion von der Gallenblasen.
Münch. Med. Wsch. 14-1907-1822.

GROSS D. M. B.:

A statistical study of cholelithiasis.
Journ. of Path. and Bact. 32-1929-503.

GRÖZINGER K. H. e.a.:

Zwantiq Jahre Chirurgie der extrahepatischen Gallenwege.
Der Chirurg 36-1965-410.

GÜLDEN W. F.:

Toxische Granulocytose bei Gallenblasenkarzinom.
Aerztl. Wsch. 6-1951-762.

- GÜRGEN T e a
The carcinoma of the extrahepatic bile ducts
Gass Sanit -1969-182
- GUYNN V L e a
Right hepatic lobectomy
Surg Clin N America 43-1963-63
- HAEX A J Ch
Icterus een zaak van wikken en wegen
N T v G 108-1964-1609
- HALPERT B
Gallbladder neoplasms
Pathology W A D Anderson, blz 844
- HAM A W
1 Histology
Pitman medical 1965-737
2 Tumors of biliary epithelium and ulcerative colitis
Ann of Surg 168-1968-1088
- HANSSON K e a
Ein Fall von spontanem und vollständigem Verschwinden von Gallensteinen
Der Radiologe 1-1961-97
- HARRISON E H e a
15 Year follow up of polypoid lesions of the gallbladder diagnosed by
cholecystography
Gastroenterology 42-1962-144
- HART J e a
1 Epidemiological aspects of gallbladder and biliary tract neoplasma
Am J Publ Haelth 62-1972-36
2 Factors affecting survival of gallbladder neoplasma
Arch Int Med 129-1972-931
- HEISIG N e a
Zur klinischen Diagnose des Gallenblasenkarzinoms
Med Klin 60-1965-1971
- HENNING N e a
1 Über die Laparoskopische Cholezysto-Cholangiografie
Munch Med Wsch 94-1952-830
2 Atlas der Gastroenterologische Cytodiagnostik
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
3 Untersuchungen zur Cytologie des Duodenalinhalts
Deutsch Arch Klin Med 198-1951-91
- HEPP J en MERCADIER M
Les cancers des voies biliaires extra-hepatiques
Arch des Mal de L app Dig et des Mal de Nutr 43-1954-1041

- HESS W.:
Die Erkrankungen der Gallenwegen und des Pankreas — das Gallenblasenkarzinom.
Schweiz. Med. Wsch. 85-1960-262.
- HESSLER Chr.:
Chirurgie et prévention du cancer.
Praxis Revue Suisse Medicin 49-1960-993.
- HIEGER I.:
Carcinogenic activity of lipoid substances.
Brit. J. Cancer 3-1949-123.
- HIGGINS G. A. e.a.:
Mixed Tumor of the Gallbladder.
Arch. Surg. (Chicago) 78-1959-173.
- HIRSCH E. F. e.a.:
Mucoid carcinoma of the gallbladder. Clinical management of excessive drainage.
Surgery 55-1964-759.
- HOLMES B. H.:
Carcinoma of the gallbladder.
Surg. Gyn. Obst. 133-1971-561.
- HORWITZ A. e.a.:
Carcinoma of the Gallbladder.
J.A.M.A. 173-1960-234.
- HOWARD M. A.:
Carcinoma of the gallbladder and bile ducts.
Am. J. of Surg. 84-1952-408.
- HOYNCK van PAPENDRECHT H. P. C. M.:
Carcinoma corporis uteri.
N. T. v. G. 109-1965-68.
- HUPE K.:
Peritonitis in malignant tumors of the digestive tract.
Zbl. Chir. 93-1968-1198.
- HYDE van H.:
Über die Frequenz des Gallenblasenkarzinoms.
Zbl. Chir. 75-1950-674.
- ILLINGWORTH C. F.:
Carcinoma of the Gallbladder.
Brit. J. Surg. 23-1935-4.
- ISLAMI A. H. e.a.:
Free peritoneal grafts and nylon surfacing of resected liverwounds.
Surgery 40-1956-702.
- JESSEPH J. E. e.a.:
1. Carcinoma of the Gallbladder.
West. J. Surg. Obs. and Gyn. 63-1955-746.

2. Carcinoma of the Gallbladder.
Bull. de la Soc. Int. de Chir. 3-1958-164.

JONES F. A.:

Carcinoma of the Gallbladder.
Gastroenterology 79-1953-357.

JONES G. J.:

Carcinoma of the Gallbladder.
Ann. of Surg. 132-1950-110.

JONES H. W. e.a.:

Correlation of the pathologic and radiographic findings in tumours and
pseudotumours of the Gallbladder.
S.G.O. 105-1957-599.

KAISER E.:

Oblietierende Entzündung der extrahepatische Gallengänge nach Cholecystektomie.
Helvetia Chir. Acta 22-1955-223.

KALK H.:

Laparoskopische Cholezysto- und Cholangiografie.
Deutsch. Med. Wsch. 77-1952-590.

KANE Ch. F. e.a.:

Papilloma of the Gallbladder.
Am. J. of Surg. 83-1952-161.

KARN H. M. e.a.:

Carcinoma of the Gallbladder.
Aust. and New Zeal. J. of Surg. 25-1956-264.

KATIN P.:

Distribution, retention and elimination of C¹⁴, etc.
J. Nat. Cancer Inst. 23-1959-541.

KAZMIERSKI R.:

Primary adenocarcinoma of the gallbladder with intramural calcification.
Am. J. of Surg. 82-1951-248.

KEECH M. K.:

Primary carcinoma of the gallbladder with gallstones in secondary deposits in the liver.
Gastroenterology 21-1952-429.

KEIDERLING W.:

Über die klinische Bedeutung der Serumkupfer und Serumeisenbestimmung bei
neoplastische Krankheitszuständen.
Münch. Med. Wsch. 95-1953-437.

KEIL Ph. G.:

Peritoneoscopy - Cholangiography.
Arch. Int. Med. 88-1951-36.

KERN E. e.a.:

Primary carcinoma of the Gallbladder.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 309-1965-296.

KETTUNEN K.:

Primary carcinoma of the Gallbladder.
Ann. Chir. Gyn. Fenn. 47-1958-82.

KHILNANI M. T. e.a.:

Roentgen features of carcinoma of the gallbladder on bariummeal examination.
Radiology 79-1962-264.

KIKADZE I. A.:

The pathological anatomy of primary carcinoma of the gallbladder.
Abstract via Excerpta Medica.
I. M. Sechenova 8-1960-188.

KING E. S. J.:

1. Cholecystitis glandularis and diverticula of the gallbladder.
Brit. J. Surg. 41-1953-156.
2. Cholecystitis glandularis and related conditions.
Aust. and New Zeal. J. of Surg. 22-1952-100.

KIRKLIN B. R.:

Cholecystographic diagnosis of neoplasms of the gallbladder.
Am. J. Roentgenology 29-1938-8.

KLEIN H.:

Cancer primitif de la vésicule biliaire. Ses rapport avec la lithiase.
Thèse Strassbourg 62-1958.

KLEIN J. B. e.a.:

Primary carcinoma of the gallbladder.
Arch. Surg. 104-1972-769.

KOISS G.:

Das primaire Karzinom der extrahepatischen Gallenwegen.
Wien. Klin. Wsch. 72-1960-301.

KRAIN L. S.:

1. Carcinoma of the gallbladder in Californië.
J. Chron. Dis. 25-1972-65.
2. Analysis of 1808 cases of gallbladder cancer.
Geriatrics 27-1972-111.

KRAMER A.:

Das Gallenblasenkarzinom.
Münch. Med. Wsch. 102-1960-2082.

KROTKINA N. A.:

Experiments.
Ann. of Surg. 125-1947-241.

KRUTSAY M.:

Primary sarcoma of the Gallbladder.
Oncologia (Basel) 13-1960-364.

KULIG A.:

Malignant tumors in autopsy material.
Acta Medica Palona 5-1964-119.

KUNTZMANN J.:

Cancer de la vésicule biliaire, complication de la lithiase.
Strasbourg Med. 8-1957-426.

KUNZ H.:

Die Anzeige zum Eingriff bei den Erkrankungen der Gallenwege und der Leber.
Wien. Klin. Wsch. 51-1953-1022.

KUTSCHERA W.:

Die klinische Diagnose der Gallenblase- und Gallenwegenkarzinoms.
Wien. Klin. Wsch. 70-1958-963.

KUWAYTI K. A. H. e.a.:

Carcinoma of the mayor intra- and extrahepatic bile ducts.
S.G.O. 104-1957-357.

KUYER P. J.:

De indicatie tot cholecystectomie bij galstenen.
N. T. v. G. 114-1970-1536.

LANGE von L.:

1. Zur Röntgendiagnose des Gallenblasenkarzinoms mit karzinomatöser Gallenblase-Duodenaalfistel.
Fortschritte Röntgenstrahlen 81-1954-399.
2. Porzellangallenblase und Gallenblasenkarzinom.
Fortschritte Röntgenstrahlen 82-1955-411.

LARMI T. K. I.:

Malignant Melanoma of the Gallbladder.
Acta Chir. Scand. 119-1960-502.

LASSER C. C. e.a.:

Gallbladder and Cholecystography.
J. A. Med. Ass. 193-1965-427.

LASZLÓ V.:

Über das primaire Karzinom der Gallenwege.
Zbl. Chir. 82-1957-899.

LAUDA E.:

Zur klinischen Symptomatologie der Leber und Gallenwegkrankheiten.
Deutsch. Med. Wsch. 83-1958-1217.

LAWRENCE W. J.:

Regional cancer chemotherapy.
Progress Clin. Cancer I-1965-341.

LEITCH A.:

Gallstones and Cancer of the Gallbladder.
Brit. Med. Journ. 2-1924-451.

LEMON H. M.:

1. Clinical value of duodenal drainage in diagnosis of carcinoma of the biliary tract and pancreas.
New York State J. M. 51-1951-2155.
2. The application of cytologic diagnosis to cancers of the stomach, pancreas and biliary system.
Ann. of Int. Med. 47-1952-525.
3. Early diagnosis of cancer.
M. Clin. North America 34-1950-1381.

LEONARD P.:

Trois petits cancers de la vésicule. Intérêt de l'histologie systématique des pièces de cholécystectomie.
Acta Gastroenterologica Belg. XXV-1962-318.

LESCH P. e.a.:

Diagnostik des Gallenblasenkarzinoms.
Med. Klin. 64-1969-1595.

LEVRAT M. e.a.:

Le cancer primitif de la vésicule biliaire.
Rev. Int. Hepat. 15-1965-1187.

LE QUESNE L. P.:

Cholecystitis glandularis proliferans.
Brit. J. Surg. 44-1957-447.

LICHTENSTEIN M. E.:

Advances in surgery of the biliary tract.
Surg. of Klin. South America 39-1959-1369.

LIEBER M. M.:

Incidence of gallstones and their correlation with other diseases.
Ann. of Surg. 135-1952-394.

LINSMAN J. F.:

Spontaneous disappearances of gallstones.
J.A.M.A. 171-1959-1098.

LITWIN M. S.:

Primary Carcinoma of the Gallbladder.
Arch Surg. 95-1967-236.

LOITMAN B. S. e.a.:

Papillomas of the Gallbladder.
Am. J. Roentgenology 88-1962-783.

LOMBARD R. e.a.:

Cancerized papilloma of the cystic duct.
Acta Gastroenterologica Belg. 30-1967-452.

LORTAT-JACOB J. L. e.a.:

1. Hepatectomie droite réglée.
Presse Méd. 60-1952-549.
2. Erfahrungen mit der typische Leberresektion.
Aktuelle Chirurgie 3-1968-169.

LUDVIK H.:

Epidemiologia, eziologia e patogenesi delle malattie delle vie biliari.
Minerva Gastroenterologica 10-1964-74.

LUGER A.:

Zur Symptomatologie des Gallenblasenkarzinoms.
Med. Klin. 21-1925-1801.

LUND J.:

Surgical indications in cholelithiasis. Prophylactic cholecystectomy. Eluciated on the basis of long-term follow up of 526 nonoperative cases.
Ann. of Surg. 151-1960-153.

LYMWARD J.:

Metastatic malignant melanoma of the gallbladder.
Am. J. of Surg. 109-1965-676.

LYNCH J. B.:

Importance of lymphnode dissection in early case.
Arch. Surg. 83-1961-657.

MACBETH W. A. A. G.:

Papillomas of the Gallbladder. A technical consideration as illustrated by 3 cases.
Am. J. of Surg. 108-1964-8.

MC CONNELL F.:

Malignant neoplasma of the Gallbladder. Roentgenological diagnosis.
Radiology 69-1957-720.

MC CURDY R. E.:

Cancer of the Gallbladder: A Report of Twelve Cases.
Am. Surg. 21-1955-447.

MC LAUGHLIN Ch. W.:

Carcinoma of the Gallbladder and added Hazards.
Surgery 56-1964-757.

MC LENATHEN Ch. W. e.a.:

Lymphatic communication between Gallbladder and Pancreas by vital staining.
West. J. Surg. O. G. 64-1956-240.

MC NULTY J. G.:

Preoperative diagnosis of Carcinoma of the Gallbladder by percutaneous transhepatic cholangiography.
Am. J. Roentgenology 101-1967-605.

MADLENER M. M.:

Galblaasziekte.
Proefschrift Utrecht 1951.

- MANCUSO T. F. e.a.:**
Epidemiological considerations of cancer of the gallbladder.
J. Occ. Med. 12-1970-333.
- MANESTI A. e.a.:**
Il anacero Eimatica del portatari di neoplasie maligne in chirurgia generale.
Ed. Minerva Modena Medica 1968.
- MARCIAL-ROJAS R. A. e.a.:**
Unsuspected Carcinoma of the Gallbladder.
Ann. of Surg. 153-1961-289.
- MARKS D. N.:**
Clinical significance of thickened hepatoduodenal ligament in infiltrative carcinoma of the gallbladder.
Am. J. of Surg. 87-1954-88.
- MARRANO D. e.a.:**
Il sarcoma primitivo della colecisti.
Arch. Ital. delle Malattie dell' apparato digerento 30-1963-539.
- MARSHALL S. F. e.a.:**
Primary Carcinoma of the Gallbladder.
Am. Surg. 23-1957-1040.
- MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL:**
Case records 41132.
Nw. Engl. J. Med. 252-1955-543.
- MASSE L. e.a.:**
La cholecysto-hepatectomie dans les cancers de la vésicule.
Arch. des Mal. de L'app. Dig. et des Mal. de la Nutr. 39-1950-261.
- MEHROTRA T. N. e.a.:**
Carcino-sarcoma of the gallbladder.
J. Pathol. 104-1971-145.
- MELCHIOR E.:**
Chirurgische Erfahrungen aus der Türkei.
Dsch. Med. Wsch. 81-1956-75.
- MICCOLI C.:**
Primary Neoplasm of the Gallbladder.
Cancro 20-1967-15.
- MILNER L. R.:**
Cancer of the Gallbladder. Its Relationship to Gallstones.
Am. J. of Gastroenterology 39-1963-480.
- MIRANDA S. I.:**
Percutane Transhepatische Cholangiografie.
Dissertatie, Leiden 1967.

MITMAKER B e a :

Gallbladder carcinoma associated with cholelithiasis
J Am. Geriatr Soc 12-1964-180

MOGENA H G.·

Evolution cancerouse de la vésicule lithiasique
Le Scalpel 52-1956-1323.

MOHARDT J. M e a

Primary Carcinoma of the Gallbladder.
Quart Bull. Northwestern Univ M School 29-1955-386

MOORE D. B e a :

The use of the vertebral venous system as a pathway for the distribution of a
transplantable carcinoma.
Cancer Research 11-1951-270.

MORENO-CASTELLANOS M e a .

Carcinoma of the gallbladder, progressive clinical cancer.
Edited by I M Ariel, Vol II 1966.

MÜLLER V.·

Das Gallblasenkarzinom
Med. Klin 62-1967-1681.

MUTO M. e a

On Carcinoma of the Gallbladder with special reference to the relation with calculous
or inflammatory diseases
The Tohoku J. Exper. Med. 71-1959-171.

NADJAFI A e a ·

Hundert Falle von Gallenblasenkarzinom
Praxis 58-1969-2

NEEL H B. e a :

A reapraial of primary carcinoma of the gallbladder
J. Surg. Onc. 2-1970-131.

NELSON A A e a ·

Tumours of urinary bladder, Gallbladder and Liver in Dogs
J Nat. Cancer Inst 13-1953-1497.

NEWMAN H F e a :

1. Gallbladdercarcinoma and Cholelithiasis
Geriatrics 19-1964-453.
2. The autopsy incidence of gallstones
Int Obst Surg. 109-1959-1.

NIELD J M ·

Primary Carcinoma of the Gallbladder.
Aust and New Zeal J of Surg 34-1964-43.

NORDECKE E. e.a.:

Beitrag zur Kenntnis der Gallenwegskarzinome.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 323-1969-279.

NUBOER J. F.:

1. Studien über das extrahepatische Gallenwegssystem.
Frankfurter Zeitschr. für Path. 41-1931-198.
2. Vereniging van Heelkunde verslag.
N.T.v.G. 95-1951-1644.

NUGENT F. W. e.a.:

Significance of gallbladderpolyps.
J.A.M.A. 178-1961-426.

OCHSNER S. F.e.a.:

1. Benign neoplasms of the Gallbladder.
Ann. of Surg. 151-1960-630.
2. Papilloma of the Gallbladder with Carcinoma in situ.
Ochsner Clin. Ref. 2-1956-27.
3. Gallstone. A menace in Gallbladder disease.
Postgrad. Med. 14-1953-381.
4. Intramural lesions of the gallbladder.
Am. J. Roentg., Rad. Ther. & Nucl. Med. 113-1971-1.

O'GARA R. W. e.a.:

A spontaneous metastasizing carcinoma of the gallbladder in a rhesus monkey.
Folia Primatologica 6-1967-284.

OLGILVI H.:

Partial hepatectomy.
Brit. Med. Journ. 2-1953-1136.

OROPEZA R. e.a.:

Tumors del higado. Su tratamiento Quirurgico.
Tribuna Medica IV-1965-196.

OTTO K. e.a.:

Gutartige Gallenblasentumoren.
Zbl. Chir. 94-1969-71.

OWOR R.:

Gallstones in the autopsy population at Mulago Hospital, Kampala.
E. Afr. Med. Journ. 41-1964-251.

PACK G. T.:

1. Total right hepatic lobectomy for cancer of the gallbladder; report of 3 cases.
Ann. of Surg. 142-1955-6.
2. Total right hepatic lobectomy.
Ann. of Surg. 138-1953-253.
3. Diagnostic Accuracy of Hepatic Metastases at Laparotomy.
A.M.A. Arch. Surg. 72-1956-251.
4. Argument for radicalism in cancer surgery.
The American Surgeon XVII-1951-271.

5. Metabolism Before and After Hepatic Lobectomy for Cancer.
A.M.A. Arch. Surg. 80-1960-685.
6. Operative treatment of hepatic tumours.
CIBA Clinical Symposia 16-1964-35.
7. Counselling the Cancer Patient: Surgeon's Counsel.
South Africa Cancer Bulletin 7-1963-13.
8. Middle hepatectomy for cancer.
Cancer 14-1961-1295.
9. Regeneration of human liver after major hepatectomy.
Surgery 52-1962-617.
10. The treatment of cancer metastases in the lung by means of radiating microspheres.
Thorax-chirurgie 14-1966-286.
11. Cancer knows no Boundaries Committee to advance the worldwide fight against cancer.
Am. Cancer Soc. 1964.

PARKER G. W. e.a.:

Calcifying primary mucus-producing adenocarcinoma of the gallbladder.
Brit. J. Radiol. 45-1972-468.

PAUNESCU-PODEANU A.:

Cholelithiasis and Cancer of the Gallbladder.
Medicina Interna 14-1962-759.

PAUTLER E. E. e.a.:

Melanoma of Brain and Gallbladder.
A.M.A. Arch. of Path. 51-1951-238.

PÉLOQUIN A. e.a.:

Analyse de 45 cas de cancer de la vésicule biliaire.
Un. Med. Canada 96-1967-728.

PARODI S.:

Personal communications.
New York, April 1967.

PERSON D.:

Carcinoma of the Gallbladder. Presenting an acute cholecystitis and leading to a missed clinical and pathologic diagnosis.
Am. J. of Surg. 108-1964-95.

PERUCCI C.:

Carcinoma primitivo della colecisti.
Arch. Ital. Chir. 28-1961-371.

PERUGIA. division of cancer research.

The morphological precursors of cancer.
Proceedings Int. conference June 1961.

PETROV N. N. e.a.:

1. Experimentele Gallenblasen- und Leberkarzinom.
Zeitschr. für Krebsforschung 38-1933-249.

2. Experimentele Gallenblasenkarzinom.
Ann. of Surg. 125-1947-241.

PETTINARI von V.:

40 Fälle von Leberresektion.
Med. Klin. 54-1959-564.

POHLANDT K.:

Cholezystographische Diagnose gutartiger Gallenblasentumoren.
(Papillome).
Fortsch. Röntgenstrahlen 87-1957-451.

POINOT M. J.:

Cancer de la vésicule et lithiasie.
J. d. Med. de Bordeaux 138-1961-942.

POLK H. C.:

Carcinoma and the calcified gallbladder.
Gastroenterology 50-1966-582.

PORTWICH F. e.a.:

Zur Klinik der Gallenblasen- und Gallengangkarzinome.
Ärztliche Wsch. 10-1955-1165.

PRAKASH A.:

Cancer of the Gallbladder.
Indian Journal of Cancer 2-1965-106.

PROSCIA H. e.a.:

Il carcinoma della colecisti.
Minerva Chirurgica 1968-1074.

QUÉNU J. A. e.a.:

Un cas d'hemocholecyste calculeux et cancéreux, cholecystectomie, survie de 14 ans.
Presse Médicale 49-1941-462.

RABINOV K.:

Primary carcinoma in a functioning gallbladder.
Gastroenterology 50-1966-808.

RABINOVITCH J.:

1. Squamous cell carcinoma of the Gallbladder.
Arch. Surg. 80-1960-424.
2. Primary neurogenic sarcoma of the gallbladder.
Am. J. of Surg. 84-1952-415.

RAFFENSPERGER E. C. e.a.:

Primary melanoma of the Gallbladder.
Am. J. Dig. Dis. 8-1963-356.

RAPOSO L. J.:

Carcinoma primitiva de vesícula biliar.
Jornal da Medico 54-1964-368.

REIFFERSCHIED M.:

1. Das Karzinom der extrahepatische Gallenweg.
Münch. Med. Wsch. 101-1959-272.
2. Indicationen der präventiven operativen Behandlung gutartiger Veränderungen des Magen-Darm-Kanals.
Deutsch. Med. Wsch. 85-1960-640.
3. Zur diagnostische Erfassung und prospektiver Deutung des Dick- und Mastdarmpolyps.
Med. Klin. 54-1959-560.

REIJ A. M. e.a.:

Cancer de la vesicula biliar.
La Prensa Médica Argentina 47-1960-2553.

RHEINHOLD H. R.:

Stralingsgevoeligheid van tumoren.
Dissertatie Rotterdam 1967.

RISSEL E. e.a.:

Über die Beziehungen zwischen Gallenblasenkarzinom, Gallensteinen und Cholezystitis.
Zeitschr. Gastroenterologie 6-1968-375.

RIVKIN L. M.:

Carcinoma of the Gallbladder.
Arch. Surg. 70-1955-128.

ROBERTS B.:

Primary Carcinoma of the Gallbladder.
S.G.O. 98-1954-530.

ROBERTSON W. A. e.a.:

Primary Carcinoma of the Gallbladder.
Am. J. of Surg. 113-1967-738.

ROBIN B. e.a.:

Hémobilie et hémocholécyste aigu par cancer de la vésicule.
Presse Med. 76-1968-577.

ROCHLIN D. B. e.a.:

Use of 5 Fluoro-uracil in disseminated solid neoplasms.
Ann. of Surg. 156-1962-105.

RODEWALD H.:

Über die Häufigkeit der Gallensteinen.
Zeit. Bla. All. Path. 96-1957-300.

ROSENTHAL S. R.:

Primary melanoma of the Gallbladder.
Am. J. of Cancer 15-1931-2288.

ROSS F. P. e.a.:

Hernia and gallbladder surgery in patients over seventy.
New Engl. J. Med. 262-1960-501.

- ROUX M.:**
Les cancers de la vésicule biliaire.
Rev. Prat. (Paris) 10-1960-2511.
- RUBIN B. L. e.a.:**
Androgene excretion in human bile.
Endocrinology 51-1952-463.
- RUDOLPH R. e.a.:**
Carcinoma of the gallbladder in an 11-year old Navajo girl.
J. Ped. Surg. 7-1972-66.
- RUSSELL R. W.:**
Primary Carcinoma of the Gallbladder. Report 29 cases.
Ann. of Surg. 132-1950-121.
- SAINBURG F. P.:**
Carcinoma of the Gallbladder. Report of 75 cases.
Surgery 23-1948-201.
- SAKO K.:**
Carcinoma of the extrahepatic bile ducts.
Surgery 41-1957-416.
- SALMON P. A.:**
Carcinoma of pancreas and extrahepatic biliary system.
Surgery 60-1966-554.
- SATO T. e.a.:**
A combined Method for Diagnosis in Malignant Jaundice.
Arch. Surg. 95-1967-207.
- SAWYER C. D. e.a.:**
Primary Carcinoma of the Gallbladder.
Am. J. of Surg. 91-1956-99.
- SCALVINI L.:**
Primary Carcinoma of the Gallbladder.
Gastroenterology 96-1961-246.
- SCHALM L. e.a.:**
Het regeneratievermogen en de reservecapaciteit van de lever en het mogelijke nut daarvan voor de chirurgie der galwegen.
N. T. v. G. 96-1952-475.
- SCHIAVE G. F. e.a.:**
Considerazioni sulla diagnosi radiologica della lipoidosi colecistia circoserato.
Arch. Ital. della Mal. dell'App. Dig. 31-1964-151.
- SCHNEIDERBAUR A. e.a.:**
1. Das Gallenblasenkarzinom.
Wien. Med. Wsch. 111-1961-331.

2. Interne Therapie der Gallenerkrankungen.
Wien. Med. Wsch. 101-1951-871.

SCHNUG G. E.:

So-called Papillomas of the Gallbladder.
Am. J. of Surg. 96-1958-296.

SCHORNAGEL H. E. e.a.:

1. Frequentie van galstenen en galblaascarcinoom.
N. T. v. G. 99-1955-2760.
2. Kankerjaarboek 1954, blz. 68.

SCHRIEFERS K. H.:

Beitrag zur Tumorerkrankung der Gallenwege.
Zbl. Chir. 85-1960-2308.

SCHULZ H. G.:

Diagnosis of carcinoma of the gallbladder and bile ducts.
Radiol. Diagn. Berlijn 7-1966-73.

SCHUMACHER W.:

Die Diagnostik von Leber- und Gallenwegerkrankungen, einschliesslich der Tumoren
mit Hilfe radioaktiv markierte Verbindungen.
Deutsch. Med. Wsch. 7-1962-347.

SCOVILLE de A.:

Cancers pancreatiques et hepato-biliaire.
Rev. Médicale de Liège XI-1956-533.

SELZER D. W. e.a.:

Papillomas (so-called) in the Non-Calculous Gallbladder.
Am. J. of Surg. 103-1962-472.

SHANK P. J. e.a.:

Complete situs viscerus inversus associated with cholelithiasis and complicated by
cancer of the gallbladder.
Rev. Gastroenterology 20-1953-167.

SHAPER A. G. e.a.:

1. Diseases of the biliary tract in Africans in Uganda.
East African Medical Journal 41-1964-246.
2. Analysis of medical admissions to Mulago Hospital.
East African Medical Journal 35-1958-647.

SHEINFELD W.:

Cholecystectomy and partial Hepatectomy for Carcinoma of the Gallbladder with Local
Liver Extension.
Surgery 22-1947-48.

SHORB P. E. e.a.:

Carcinoid tumors of the gastro-Intestinal tract.
Am. J. of Surg. 107-1964-329.

SIEWERS R. e.a.:

Das Gallenblasenkarzinom. Report of 120 cases.
Deutsch. Med. J. 19-1968-223.

SIMARD C. e.a.:

Les mélanomes malins de la vésicule biliaire. Rapport de deux cas.
J. Chir. (Paris) 92-1966-51.

SIMMERS M. H. e.a.:

Effect of Simulated Gallstones on Guinea Pig Gallbladders.
Arch. Surg. (Chicago) 87-1963-583.

SIMON M. e.a.:

Carcinoma of the Gallbladder.
Am. J. of Dig. Dis. 7-1962-598.

SMITH R. e.a.:

1. Surgery of gallbladder and bile ducts.
Hoofdstuk II, Uitg. Butterworth 1964.
2. Carcinoma of the Gallbladder.
Proc. Roy. Soc. Med. 53-1960-176.

SOILA P. e.a.:

Carcinoma of the biliary tract.
Ann. Med. Int. Fenn. 53-1963-199.

SPOHN K. e.a.:

Das Karzinom der Gallenblasen und der extrahepatische Gallengänge.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 311-1965-431.

SPRAYREGEN S. e.a.:

Carcinoma of the gallbladder.
Rontg. Rad. Ther. Nucl. Med. 116-1972-382.

STALPORT J.:

Hepatectomie réglée pluri-segmentaire pour epithelioma vésiculaire.
Acta Chir. Belg. 65-1966-149.

STARR J. E. e.a.:

Malignant lesions of the gallbladder.
Arch. Int. Med. 44-1929-735.

STEINER P. E.:

Cancer Race and Geography.
Williams and Wilkins Company Baltimore 1954.

STERNBERG S. S. e.a.:

1. Gallbladder and Bile Duct Adenocarcinomas in Dogs after long term Feeding of Aramite.
Cancer 13-1960-780.
2. Gallbladder and Bile Duct Adenocarcinomas in Dogs, following chronic Feeding of Aramite.
Amer. J. Path. 35-1959-691.

STEWART M J e a ·

Precancerous lesions of the alimentary tract.
Lancet 2-1931-617.

STRAUCH G A e a.

Primary Carcinoma of Gallbladder.
Surgery 47-1960-368

STRAUSS G.·

Über das flächenhafte papillare Schleimhaut Karzinom der Gallenblase und das
Krebswachstum in Situ.
Zeitschr. für Krebsforsch 59-1953-468.

STROHL E L e a :

- 1 Biliary Tract surgery in the aged patient.
S G O. 97-1953-467.
2. Carcinoma of the Gallbladder
Arch Surg. 70-1955-772
3. Carcinoma of the Gallbladder
Geriatrics 12-1957-460.
4. Carcinoma of the Gallbladder.
Med Times 92-1964-1189

SUMA F N e a

Carcinoma of the Gallbladder. An analysis of cases
Ohio State Med. J. 47-1951-927

TABAH E J e a.:

Papilloma of the gallbladder with in situ carcinoma.
Surgery 34-1953-57.

TABET B. J.:

Primary carcinoma of the gallbladder.
Am J of Surg 100-1960-365

TANGA M. R. e a.:

Gallstones.
Tohoku J Exp Med. 72-1960-117.

TEN EYCK E A ·

Fixed defects in the Gallbladderwall.
Radiology 71-1958-840.

THORBJARNARSON B ·

- 1 Carcinoma of the Gallbladder
Cancer 12-1959-1009.
- 2 Carcinoma of the gallbladder and acute cholecystitis
Ann of Surg 151-1960-241.

TORVIK A. e a

Gallstones in an Autopsy Series incidence, Complications and Correlations with
carcinoma of the gallbladder
Acta Chir. Scand 120-1960-168.

TRAGERMAN L. J.:

Primary carcinoma of the gallbladder. Review of 173 cases.
Calif. Med. 78-1953-431.

TRUTSCHER W.:

Porzellangallenblase und Gallenblasenkarzinom.
Deutsch. Med. Wsch. 81-1956-977.

TUNG T. Th. e.a.:

A New Technique for operating of the Liver.
The Lancet 1-1963-192.

UICC:

TNM classification of malignant tumours.
Génève 1968.

ULIN A. W. e.a.:

1. Carcinoma of the Gallbladder.
Gastroenterology 15-1950-684.
2. Carcinoma of the Gallbladder.
Am. J. of Gastroenterology 36-1961-164.
3. Cholecystitis in Childhood.
J.A.M.A. Vol. 147-1951-1443.

VAITKEVISHUS V. K.:

Preserving antiallogous transplants tumorcells.
Cancer 17-1964-666.

VAITTINEN E.:

Carcinoma of the Gallbladder.
Ann. Chir. et Gyn. Fenn. 59-1970-Suppl. 168.

VERMUND H. e.a.:

Mechanism of action of radiotherapy and chemotherapy.
Cancer 21-1968-58.

VINK:

Galblaascarcinoom.
N. T. v. G. 106-1962-205.

VISMANS J. B. M.:

Galblaascarcinoom.
N. T. v. G. 87-1943-1741.

WALSH Th. S.:

Primary Carcinoma of the Gallbladder with cervical Metastasis.
Cancer 9-1956-518.

WARREN K. W. e.a.:

1. A review of Hepatic Resection at the Lahey Clinic: 1923-1967.
Lahey Clin. Found. Bull. 16-1967-241.
2. Primary neoplasma of the Gallbladder.
S.G.O. 125-1968-1036.

WASSNER U. J.:

Das Gallensteinleiden im Spiegel der Statistik.
Langenbecks Arch. für Klin. Chir. 285-1957-160.

WATKINS E. e.a.:

Arterial infusion chemotherapy of livercancer.
Bull. Soc. Int. Chir. 3-1966-279.

WEEL van M. W.:

Indicaties tot operatie bij galsteenlijden.
N. T. v. G. 100-1956-2899.

WENCKERT A. e.a.:

The natural course of gallstonedisease.
Gastroenterology 50-1966-376.

WENTZLIK G.:

Symptomarmes Gallenblasenkarzinom unter dem Bild eines grossen Bulbuspolypen.
Fortschr. Röntgenstrahlen 81-1954-402.

WEYER A. G.:

Das Gallenblasenkarzinom und seine Früherkennung.
Münch. Med. Wsch. 96-1954-370.

WHITE T. T.:

Carcinoma of the Gallbladder.
North. West Medicin 55-1956-1074.

WIECHEL K. L.:

Technik and Applications of the Percutaneous Transhepatic cholangiography.
Acta Chir. Scand. Suppl. 330-1964.

WILDEGANS H.:

Die operative Gallengangsendsoskopie.
Verlag von Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1960.

WILSON R. O. e.a.:

Primary Carcinoma of the Liver.
Am. J. of Surg. 108-1964-896.

WOLFENSBERGER Ch.:

Karzinom der Gallenblase.
Schweiz. Med. Wsch. 101-1971-335.

WOLMA F. J. e.a.:

Papillary carcinoma of the gallbladder.
Arch. Surg. 83-1961-657.

YADAV R. V. S. e.a.:

Obstructive jaundice and carcinoma of the gallbladder.
Int. Surg. 52-1969-240.

ZEIDMAN I. e.a.:

1. Experimental studies on the spread of cancer in the lymphatic system.
Cancer Research 14-1954-403.
2. Metastasis.
Cancer Research 17-1957-157.

ZEPPA R. e.a.:

Carcinoma of the Gallbladder.
Southern Med. J. 50-1957-1267.

ZWAAG v. d. G. L.:

Goedaardige gezwellen van de galwegen.
N. T. v. G. 99-1955-3654.

LEVENSLLOOP JAN LANDSMAN

Geboren 21 december 1925 in Amsterdam.

Zoon van Brechtje Veenboer en Klaas Landsman uit Assendelft (N.H.).

Lagere, middelbare (Gymnasium B) en universitaire opleiding Geneeskunde, Gemeentelijke Universiteit, voltooid in Amsterdam.

Voortgezette opleiding:

Interne Geneeskunde, St. Jan Ziekenhuis (Y. Galama), Zaandam.

Tropische Ziekten en Heelkunde, Firestone Plantation Hospital (J. Wijler en J. Boer), Liberia, West Afrika.

Heelkunde: Binnengasthuis (Dr. W. Nordholt), Amsterdam.

St. Canisius Ziekenhuis (W. M. Fokke), Nijmegen.

St. Antonius Ziekenhuis (Dr. A. L. Schaepkens van Riepst),
Utrecht.

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (Dr. P. R. Pinxter), Amsterdam.

Vanaf 1968 chirurg in Amsterdam, verbonden aan het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis.

Tot 1 januari 1973 parttime medisch adjunct directeur van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis.

Getrouwd met Joke Fehmers.

Twee zoons: Frank en Klaas.

Plantage Parklaan 17, Amsterdam-C.

STELLINGEN

I

Patienten, lijdende aan chronische cholecystitis, vormen een "High Risk" groep voor het primaire galblaascarcinoom.

II

De histologische diagnose chronische cholecystitis komt in bijna alle gevallen overeen met de röntgenologische diagnose: niet-functionerende galblaas.

III

De relatie tussen cholelithiasis en primair galblaascarcinoom bestaat uit een — al dan niet — vreedzame coëxistentie.

IV

Het plaveiselcelcarcinoom in de galblaas is te zien als een realisatievorm van de embryonaal gegeven mogelijkheden van dit orgaan.

V

Spondylolysis kan spontaan genezen.

VI

De ernst van een acuut traumatisch enkelletsel wordt mede bepaald door de uitslag van een arthrografisch onderzoek van het gelaedeerde gewricht.

VII

Het verschil in gedrag van grampositieve cocci en dat van gramnegatieve staafjes vereist ook een verschil in maatregelen ter voorkoming van kruisinfectie door deze micro-organismen.

VIII

Scheiding van behandeling en controle moet als een mislukt, uniek Nederlands, experiment worden beschouwd.

IX

Men mag spreken van een onzuivere organisatievorm indien een arts in hetzelfde ziekenhuis zowel de functie van behandelend geneesheer als van bestuurslid vervult.

X

Indien tussen klinische en poliklinische behandeling een periode ligt waarbij revalidatie en reactivering op de voorgrond staan, biedt het Verpleegtehuis een optimaal leef- en behandelingsklimaat.

XI

Bij de behandeling van het z.g. hyperosmolaire niet-ketotische coma diabeticum is het niet nodig insuline te geven.

XII

Medisch specialistische hulp aan de Derde Wereld wordt pas doelmatig door nationalisatie van de ontwikkelingshulp en vast dienstverband voor de medewerkers.

XIII

In een mondige wereld moet de uitspraak: Roma locuta causa finita, voortaan luiden: Roma locuta causa aperta.

